

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ № 17 / 2024



DIAGNOSTICS
& cancer therapy

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (2)



- Лучевая диагностика (рентген, КТ, УЗИ, МРТ, ПЭТ и др.), контрастные средства
- Лучевая терапия, радиофармпрепараты
- Химиотерапия, современные противоопухолевые препараты



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Научный сайт журнала
www.med-alfabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции
Москва, ул. Академика Королева,
13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта
«Диагностика и онкотерапия»
Николай Владимирович Кирюхин
medalfavit1@list.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной
деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК (ИИ).
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат
редакции журнала «Медицинский
алфавит». Любое воспроизведение
материалов и иллюстраций
допускается с письменного
разрешения издателя и указанием
ссылки на журнал.

К публикации принимаются статьи,
подготовленные в соответствии
с правилами редакции.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.

В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых
коммуникаций. Свидетельство
о регистрации средства массовой
информации ПИ № 7711514
04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России».
«Урал-Пресс» индексы: 014824,
014400, 014161, 014355, 014160

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 24.06.2024

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2024

Содержание

- 7 «Прометей» – выбор оптимальной терапии ЭР+HER2-метастатического РМЖ: общероссийский анализ предпочтений врачей (обновленные результаты исследования)
Е. И. Коваленко, Е. В. Артамонова
- 15 Диагностика и особенности алгоритма лечения нелактационного хронического мастита на примере клинического случая
Н. Ю. Германович, Т. А. Щеголькова, И. М. Мищенко, О. И. Жаворонкова, В. Ю. Рагузина, А. В. Глотов
- 22 Оптимизация тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы в сложных диагностических ситуациях
А. Б. Альникин, О. И. Кит, М. А. Енгибарян, А. А. Демидова, А. Ю. Максимов, Н. Н. Тимошкина, А. А. Розачев
- 27 Анализ взаимосвязи показателей заболеваемости раком легкого и компонентов, загрязняющих атмосферный воздух в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре
А. А. Мордовский, А. М. Парсаданян, А. А. Аксарин, П. П. Троян, А. И. Пахтусов, Ю. С. Кириллова
- 33 Ингибиторы протонной помпы в онкологической практике: побочные эффекты при длительном применении и лекарственное взаимодействие
Д. И. Трухан, Е. Н. Деговцов
- 38 Клинический случай гигантской экстрагастроинтестинальной опухоли забрюшинного пространства и обзор литературы
Г. А. Хакимов, Г. Г. Хакимова, Ф. Б. Жуманова, Г. П. Орифджонова, Ш. Ш. Кадыров
- 42 Промежуточные результаты проспективного рандомизированного одноцентрового исследования III фазы по сравнению режимов mFOLFIRINOX и mFOLFOX6 в первой линии лечения HER2-негативной аденокарциномы желудка
Д. А. Гаврилова, Н. С. Бесова, Е. С. Обаревич, Г. Г. Макиев, А. Б. Райс, Е. В. Артамонова, И. С. Стилиди, А. А. Трякин
- 49 Опыт применения леватиноби в терапии гепатоцеллюлярного рака в Республиканском онкологическом диспансере Республики Северная Осетия – Алания в 2018–2022 годах. Баланс эффективности и доступности в региональной практике
М. Б. Болиева, А. А. Епхив, Л. М. Воронкова, Г. Э. Зангионов
- 53 Новая стратегия адъювантной терапии гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы: обновленные результаты исследования абемациклиба при ранних и метастатических стадиях заболевания
Т. А. Тутова, Е. В. Артамонова

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II Кварталь) по специальностям:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки),
- 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),
- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),

- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец: Артамонова Е.В. Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метромомная терапия, комбинации с анти-HER2-препаратами. Медицинский алфавит. 2020 (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfred Publishing

+7 (495) 616-4800
medalfavit@mail.ru
Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13 Academician
Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

'Diagnostics and oncotherapy'

Project Manager

Nikolay Kiryukhin
medalfavit1@list.ru

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (IIQ).

Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication.

The Editorial Office is not responsible for content of ads.

Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ No. 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Price: free.

Signed for press: 24 June 2024.

© 2024 Medical Alphabet

Contents

- 7 **The choice of optimal therapy for ER+ HER2-metastatic breast cancer (PROMETHEUS): all-Russian analysis of physicians' preferences – updated survey results**
E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova
- 15 **Diagnosis and features of the treatment algorithm of non-lactational chronic mastitis on the example of a clinical case**
N. Y. Germanovich, T. A. Shchegolkova, I. M. Mishchenko, O. I. Zhavoronkova, V. Yu. Raguzina, A. V. Glotov
- 22 **Optimization of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodes in complex diagnostic situations**
A. B. Alnikin, O. I. Kit, M. A. Engibaryan, A. A. Demidova, A. Yu. Maksimov, N. N. Timoshkina, A. A. Rogachev
- 27 **Analysis of the relationship between lung cancer incidence rates and components polluting atmospheric air in the Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra**
A. A. Mordovskii, A. M. Parsadanyan, A. A. Aksarin, P. P. Troyan, A. I. Pakhtusov, Y. S. Kirillova
- 33 **Postoperative ileus in obstetric and gynecological practice: a prospective solution to the problem**
D. I. Trukhan, E. N. Degovtsov
- 38 **Clinical case of a giant extragastrointestinal tumor of the retroperitoneum and review of the literature**
G. A. Khakimov, G. G. Khakimova F. B. Djumanova, G. P. Orifjonova, Sh. Sh. Kadyrov
- 42 **Interim results of a prospective randomised single-centre phase III study comparing mFOLFIRINOX and mFOLFOX6 regimens in the first-line treatment of HER2-negative gastric adenocarcinoma**
D. A. Gavrilova, N. S. Besova, E. S. Obarevich, G. G. Makiev, A. B. Rays, E. V. Artamonova, I. S. Stylidi, A. A. Tryakin
- 49 **Experience of using lenvatinib in the treatment of hepatocellular cancer at the Republican Oncology Center of the Republic of North Ossetia-Alania in 2018–2022. Balance of efficiency and accessibility in regional practice**
M. B. Bolieva, A. A. Epkhiev, L. M. Voronkova, G. E. Zangionov
- 53 **New treatment strategy for early hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: updated results of adjuvant abemaciclib trial in operable and locally advanced breast cancer**
T. A. Titova, E. V. Artamonova

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.12. Anesthesiology and resuscitation (Medical sciences),
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),

- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Artamonova E. V. Current regimens for use of vinorelbine in metastatic breast cancer: role and place of oral dosage form, metronome therapy, combinations with anti-HER2 drugs. *Medical alphabet*. 2020; (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач России, профессор кафедры, почетный зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Орлова Светлана Владимировна («Диетология и нутрициология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», гл. научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Шербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Диагностика и онкотерапия»

Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Артамонова Елена Владимировна (Москва), д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO, член обществ RUSSCO, ASCO, ESMO, POOM, OCOPOC

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», в.н.с. отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

Орлова Рашида Вахидовна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Поликарпова Светлана Борисовна (Москва), д.м.н., проф. кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Борсуков Алексей Васильевич (г. Смоленск), д.м.н., проф., рук. ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ГБОУ ВПО «Смоленская ГМА», зав. отделением диагностических и малоинвазивных вмешательств ОГБУЗ «Клиническая больница № 1»

Валиев Тимур Теймуразович (Москва), д.м.н., заведующий отделением химиотерапии гемобластов № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Владимирова Любовь Юрьевна (г. Ростов), д.м.н., проф., зав. отделом лекарственного лечения опухолей, зав. отделением противопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» (г. Ростов-на-Дону)

Гладков Олег Александрович (г. Челябинск), д.м.н., заслуженный врач России, директор медицинского онкологического центра ООО «ЭВИМЕД»; зав. отд. телемедицинских технологий ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

Гуторов Сергей Львович (Москва), д.м.н., в.н.с. отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

Колыдина Ирина Владимировна (Москва), д.м.н., проф., в.н.с., проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

Кукош Марина Юрьевна (Москва), к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РUDН имени Патриса Лумумбы»

Лактионов Константин Константинович (Москва), д.м.н., зав. отделением клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна (Санкт-Петербург), к.м.н., зав. хирургическим отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова»

Рожкова Надежда Ивановна (Москва), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», президент Российской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «РUDN имени Патриса Лумумбы»

Семиглазова Татьяна Юрьевна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., врач-онколог, зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, проф. отдела ординатуры и аспирантуры, член диссертационного совета, член проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Ткачев Сергей Иванович (Москва), д.м.н., проф., рук. отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», вице-президент РАТРО, член ESTRO, лауреат премии Правительства России

Черных Марина Васильевна (Москва), к.м.н., доцент, врач-радиотерапевт, зам. директора по радиологическим методам лечения НИИ КО, зав. отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

Editor-in-Chief

Petrikov Sergei S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor, director of Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V. G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DM Sci (habil.), prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E. V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci (habil.), prof., National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A. R. (*Rheumatology in General Medical Practice*), DM Sci (habil.), prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Barbarash O. L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci (habil.), prof., Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N. F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V. L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci (habil.), prof., First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E. A. (*Emergency Medicine*), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L. S. (*Dermatology*), DM Sci (habil.), prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I. V. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), prof., Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V. I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A. A. (*Dentistry*), DM Sci (habil.), prof., RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O. N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N. V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov (Moscow, Russia)

Orlova S. V. (*Dietetics and Nutrition*), DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritology, Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba, chief researcher at Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology (Moscow, Russia)

Ostroumova O. D., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Padyukov L. N., prof., Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V. A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B. V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S. N. (*Modern Laboratory*), DM Sci (habil.), prof., Peoples' Friendship University of Russia n. a. Patrice Lumumba (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Diagnostics and Oncotherapy' series

Editor-in-Chief

Artamonova E. V., DM Sci (habil.), professor, head of Chemotherapy Dept of National Medical Research Centre of Oncology n. a. N. N. Blokhin, member of working group for development of practical recommendations RUSSCO, member of RUSSCO, ASCO, ESMO, ROOM, OSORS, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Ter-Ovanesov M. D., DM Sci (habil.), professor, head of Oncology and Radiation Therapy Dept at Russian University of Medicine, leading researcher at Dept of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone) at N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Orlova R. V., DM Sci (habil.), prof., head of Oncology Dept of Faculty of Medicine in Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Scientific Editor

Polikarpova C. B., DM Sci (habil.), prof., head of Oncology Dept of First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Borsukov A. V., DM Sci (habil.), prof., head of Laboratory of Diagnostic Tests and Minimally Invasive Technologies of Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Valiev T. T. (Moscow), DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy for Hemoblastosis No. 1 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Centre of Oncology n. a. N. N. Blokhin, professor of Dept of Oncology, First Moscow State Medical University n. a. I. M. Sechenov (Sechenov University), professor of Dept of Pediatric Oncology of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Vladimirova L. Yu., DM Sci (habil.), prof., head of Drug Treatment of Tumors Dept, head of Antitumor Drug Therapy Dept at National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Gladkov O. A., DM Sci (habil.), honored physician of Russia, director of Medical Oncology Center 'Evimed', head of Dept of Telemedicine Technologies at Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine Chelyabinsk, Russia

Gutorov S. L., DM Sci (habil.), leading researcher at Dept of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, National Medical Research Centre of Oncology n. a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Kolyadina I. V., DM Sci (habil.), prof., freelance researcher at Oncology and Palliative Medicine Dept of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Kukosh M. Yu., PhD Med, associate prof. at Dept of Oncology and Hematology of Peoples' Friendship University of Russia n. a. Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Laktionov K. K., DM Sci (habil.), head of Clinical Biotechnology Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Radjabova Z. A.-G., PhD Med, head of Surgical Dept of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre of Oncology n. a. N. N. Petrov, St. Petersburg, Russia

Rozhkova N. I., DM Sci (habil.), prof., honored scientist of Russia, head of National Centre for Oncology of Reproductive Organs of Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, president of the Russian Association of Radiologists, president of the Russian Association of Mammologists, prof. at Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Faculty of Advanced Training of Medical Workers in Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Semiglazova T. Yu., DM Sci (habil.), prof., oncologist, head of Scientific Dept of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, prof. at Dept of Residency and Postgraduate Studies, member of the dissertation council, member of the problem committee of Research Institute of Oncology n.a. N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

Tkachyov S. I., DM Sci (habil.), prof., head of Dept of Radiation Oncology of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, vice-president of RATRO, member of ESTRO, laureate of the Russian Government Prize, Moscow, Russia

Chernykh M. V. (Moscow), PhD Med, associate professor, radiotherapist, deputy director for Radiological Treatment Methods, head of Dept of Radiotherapy of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin

«Прометей» – выбор оптимальной терапии ЭР+HER2-метастатического РМЖ: общероссийский анализ предпочтений врачей (обновленные результаты исследования)

Е. И. Коваленко¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ Кафедра онкологии и торакальной хирургии ФДО ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 (iCDK4/6) являются общепризнанным стандартом лечения люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы (ЭР+HER2- мРМЖ). Данные рандомизированных и наблюдательных исследований доказали высокую эффективность комбинации iCDK4/6 с гормонотерапией (ГТ) как в 1-й, так и в последующих линиях. Интеграция новых препаратов в реальную клиническую практику определяется целым рядом факторов, включая информированность врачей, их личный опыт и субъективные предпочтения, а также финансовое обеспечение и доступность лекарства в конкретном регионе. Для оценки частоты назначения iCDK4/6, а также других видов лечения в 1–2-й линиях терапии ЭР+ HER2- мРМЖ в реальной клинической практике в России, а также определения факторов и предпочтений врачей, влияющих на их выбор, Национальным обществом онкомаммологов (НАОМ) был проведен опрос специалистов-онкологов «Прометей». На сайте anketolog.ru с 15 февраля по 30 августа 2023 года проводилось веб-анкетирование специалистов здравоохранения, которые занимаются лечением пациенток с мРМЖ. Приглашение к анкетированию разослали по базе данных НАОМ, получено и обработано 112 анкет. Ранее, в 2020 г., с такой же целью на территории Российской Федерации проводился подобный опрос. В данной работе мы представляем результаты обновленного и расширенного опроса и оцениваем изменения, произошедшие за последние 3 года в реальной клинической практике.

Результаты проведенного опроса 2023 года показали, что за последние 3 года среди практикующих врачей повысился уровень «доверия» к iCDK4/6, расширились показания к их применению, в том числе при висцеральных метастазах (и даже при угрожающем висцеральном кризе), сузились показания к назначению ХТ в 1-й линии. При прогрессировании заболевания на фоне моноГТ в 1-й линии большинство опрошенных назначают iCDK4/6 во 2-й. Очевидно, что более широкое применение iCDK4/6 связано не только с накоплением клинических знаний и опыта, но и с улучшением лекарственного обеспечения. Тем не менее по-прежнему основными ограничениями к назначению iCDK4/6 остаются недостаточное финансирование и организационные сложности. Необходимо отметить, что 1/5 часть опрошенных не сталкивается с какими-либо ограничениями и широко назначает комбинированную терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический рак молочной железы, CDK4/6 ингибиторы, гормонотерапия, российская клиническая практика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The choice of optimal therapy for ER+ HER2-metastatic breast cancer (PROMETHEUS): all-Russian analysis of physicians' preferences – updated survey results

E. I. Kovalenko¹, E. V. Artamonova^{1, 2, 3}

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² Dept of Oncology and Radiation Therapy at N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Dept of Oncology and Thoracic Surgery at M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

SUMMARY

Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors (iCDK4/6) are the generally accepted standard of care for the treatment of luminal HER2-negative metastatic breast cancer (ER+HER2- mBC). Data from randomized and observational studies have proven the high effectiveness of the combination of iCDK4/6 and endocrine therapy (ET) both in the 1st and in subsequent lines. The use of new drugs in real clinical practice is determined by a number of factors, including the awareness of doctors, their personal experience and subjective preferences, as well as financial support and availability in a particular region. To assess the frequency of prescription of CDK4/6, as well as other types of treatment in the 1st-2nd line of therapy for ER+ HER2- mBC in real clinical practice in Russia, as well as to determine the factors and preferences of doctors influencing their choice, the National Association of Oncomammologists (NAOM) conducted a survey "Prometheus" of oncology specialists. From February 15 to August 30, 2023, a web survey of healthcare professionals who treat patients with mBC was conducted on the website anketolog.ru. An invitation to survey was sent out through the NAOM database, 112 questionnaires were received and processed. Earlier, in 2020, the "Prometheus" survey was conducted on the territory of the Russian Federation for a similar purpose. In this paper, we present the results of an updated and expanded survey and evaluate changes that have occurred over the past 3 years in actual clinical practice. The results of a 2023 survey conducted in

the Russian Federation on the choice of early-line therapy for ER+HER2- mBC showed that, compared with the 2020 survey, the level of "trust" in iCDK4/6 has increased among practicing physicians, and the indications for their use have expanded, including visceral metastases (and even pending visceral crisis), the indications for prescribing chemotherapy in the 1st line have narrowed. When using monoET in the 1st line, the majority of respondents prescribe iCDK4/6 in the 2nd line. Obviously, the wider use of iCDK4/6 is associated not only with the accumulation of clinical knowledge and experience in the use of drugs, but also with improved drug supply. However, the main limitations to the use of iCDK4/6 are still insufficient funding and organizational difficulties. However, it should be noted that 1/5 of the respondents do not face any restrictions and widely prescribe combination therapy.

KEYWORDS: metastatic breast cancer, CDK4/6 inhibitors, endocrine therapy, Russian clinical practice.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Около 60–70% всех случаев рака молочной железы (РМЖ) относятся к люминальному HER2-негативному подтипу, который характеризуется наличием эстрогеновых рецепторов (ЭР+) при отсутствии гиперэкспрессии HER2/neu (HER2-). При данном подтипе гормонотерапия (ГТ) является основой лечения как при раннем, так и при метастатическом РМЖ (мРМЖ). С 2014 года, после консенсусной конференции ABC по лечению мРМЖ, именно ГТ утвердилась в качестве стандарта 1-й линии лечения ЭР+ HER2- мРМЖ у женщин в пре- и постменопаузе при отсутствии признаков висцерального криза, а последовательное применение различных режимов ГТ стало общепринятой практикой [1–4].

Появление нового класса препаратов – ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 (иCDK4/6) – изменило парадигму лечения пациентов с ЭР+ HER2- мРМЖ. Комбинация иCDK4/6 с ГТ продемонстрировала значимое увеличение частоты объективного ответа (ЧОО), выживаемости без прогрессирования (ВБП) как в первой, так и второй линиях [5–14], а также – в нескольких исследованиях – общей выживаемости (ОВ) [5–10] при удовлетворительной переносимости, что сделало ее стандартом 1-й или 2-й линии лечения. Согласно клиническим рекомендациям, иCDK4/6 можно комбинировать с ингибиторами ароматазы (ИА) или фулвестрантом, они эффективны при *de novo* или рецидивирующем мРМЖ, в 1-й или 2-й линии, в случаях первичной или вторичной гормонорезистентности, у женщин в постменопаузе и пременопаузе (в комбинации с овариальной супрессией) и у мужчин (также в комбинации с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона) [2–3]. В настоящее время для клинического применения в комбинации с ГТ в России одобрены три ингибитора CDK 4/6: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. Кроме того, абемациклиб может назначаться в монорежиме у интенсивно-предлеченных пациенток. Метаанализ, включивший данные 50029 пациенток из 140 исследований II–III фазы, опубликованных с 2000 по 2017 г. и оценивавших эффективность ХТ и ГТ с/без таргетной терапии у женщин в постменопаузе с ЭР+ HER2- мРМЖ, продемонстрировал, что в 1-й и 2-й линиях лечения комбинация иCDK4/6 с ГТ превосходит ГТ по ВБП [15]. Более того, ни один режим ХТ с/без таргетной терапии не имел преимуществ по ВБП над комбинацией CDK4/6+ГТ. Представленный метаанализ в очередной раз подтвердил высокую эффективность CDK4/6-ингибиторов и укрепил их позиции в качестве золотого стандарта 1-й или 2-й линии лечения.

Помимо рандомизированных, про- и ретроспективные мировые наблюдательные исследования по оценке эффективности и безопасности применения CDK4/6 ингибиторов

(в частности, палбоциклиба) в 1–2-й линиях терапии распространенного РМЖ в широкой гетерогенной популяции пациентов из ежедневной клинической практики отметили высокую ЧОО – до 59,9%, медиану ВБП, сопоставимую с таковой в рандомизированных исследованиях – 20–29,4 мес., значимое увеличение ОВ (49,1 vs 43,2 мес., HR 0,76), более редкую необходимость коррекции дозы и неуклонный рост доли назначения комбинированной терапии за счет увеличения доверия специалистов [16–21]. После прогрессирования на фоне иCDK4/6 в 1-й линии вариантами дальнейшей терапии являются: моноГТ другим гормональным агентом, комбинация ГТ с эверолимусом, комбинация алпелисиба с фулвестрантом при наличии мутации PIK3CA, PARP ингибиторы при мутации в генах BRCA1/2 или различные варианты ХТ.

Для оценки подходов к назначению 1-й и 2-й линий лечения ЭР+ HER2- мРМЖ, а также особенностей назначения иCDK4/6 в реальной клинической практике в России в 2023 г. Национальным обществом онкомаммологов (НАОМ) был проведен повторный опрос врачей-специалистов в различных регионах РФ «Прометей: выбор оптимальной терапии ЭР+ HER2- метастатического РМЖ: общероссийский анализ предпочтений врачей». Ранее, в 2020 г., с этой же целью также проводился первый опрос «Прометей», его результаты и анализ опубликованы ранее [22]. В данной работе мы не только представляем результаты обновленного и расширенного опроса, но и оцениваем изменения, произошедшие за последние 3 года в реальной клинической практике.

Материалы и методы

На территории РФ НАОМ проведен опрос врачей-онкологов по выбору терапии ранних линий ЭР+HER2- мРМЖ.

Целью данного опроса явилась оценка частоты назначения CDK4/6-ингибиторов, а также других видов лечения в 1–2-й линиях терапии люминального HER2-негативного мРМЖ в реальной клинической практике в России, а также факторов и предпочтений врачей, влияющих на их выбор.

Методы. На сайте anketolog.ru с 15 февраля по 30 августа 2023 г. проведено веб-анкетирование специалистов здравоохранения, которые занимаются лечением пациенток с мРМЖ. Приглашение к анкетированию разослано по базе данных НАОМ, получено и обработано 112 анкет.

Были заданы следующие вопросы:

1. Специальность?
2. Регион?
3. Место работы?
4. В какой линии терапии вы ожидаете максимальную пользу от назначения ингибиторов CDK4/6 пациентке с люминальным HER2- метастатическим РМЖ?

5. В какой линии терапии вы обычно назначаете ингибиторы CDK4/6 пациентке с люминальным HER2-метастатическим РМЖ в вашей реальной практике?
6. Какая часть пациенток с люминальным HER2- метастатическим РМЖ получает комбинации ГТ с ингибиторами CDK4/6 в качестве терапии 1-й линии в вашей реальной практике?
7. Какая часть пациенток с люминальным HER2- метастатическим РМЖ получает монотерапию (моноГТ) в качестве терапии 1-й линии в вашей реальной практике?
8. Какая часть пациенток с люминальным HER2- метастатическим РМЖ получает ХТ в качестве терапии 1-й линии в вашей реальной практике?
9. Каким пациенткам с люминальным HER2- метастатическим РМЖ вы назначаете моноГТ в 1-й линии? (Можно выбрать несколько вариантов.)
10. Каким пациенткам с люминальным HER2- метастатическим РМЖ вы назначаете ХТ в 1-й линии? (Можно выбрать несколько вариантов.)
11. Каким пациенткам с люминальным HER2- метастатическим РМЖ вы предпочитаете назначать CDK4/6 в 1-й линии? (Можно выбрать несколько вариантов.)
12. Планируя терапию 1-й линии комбинацией ингибитором CDK4/6 и ГТ, какой гормональный партнер вы предпочитаете при метастатическом раке de novo?
13. Планируя терапию 1-й линии комбинацией ингибитором CDK4/6 и ГТ, какой гормональный партнер вы предпочитаете при прогрессировании заболевания на фоне/после завершения адъювантной ГТ тамоксифеном?
14. Планируя терапию 1-й линии комбинацией ингибитором CDK4/6 и ГТ, какой гормональный партнер вы предпочитаете при прогрессировании заболевания на фоне/ менее чем через год после завершения адъювантной ГТ ингибитором ароматазы?
15. Планируя терапию 1-й линии комбинацией ингибитором CDK4/6 и ГТ, какой гормональный партнер вы предпочитаете при прогрессировании заболевания более чем через год после завершения адъювантной ГТ ингибитором ароматазы?
16. С вашей точки зрения, что сейчас ограничивает применение комбинации ГТ и ингибитора CDK4/6 в 1-й линии терапии? (Возможно несколько вариантов.)
17. Какой критерий для вас является основным при выборе CDK4/6 ингибитора?
18. Какой части пациенток, находящихся в процессе терапии 1-й линии, вы определяете мутацию PIK3CA?
19. Какой части пациенток при планировании терапии 2-й линии вы определяете мутацию PIK3CA?
20. Какой части пациенток с мРМЖ вы определяете мутацию BRCA?
21. Готовы ли вы продолжить терапию ингибитором CDK4/6 после прогрессирования на 1-й линии терапии иCDK4/6 + ГТ?
22. При завершении ХТ 1-й линии без признаков прогрессирования заболевания готовы ли вы назначить «поддерживающее» лечение комбинацией ингибитора CDK4/6 и ГТ?

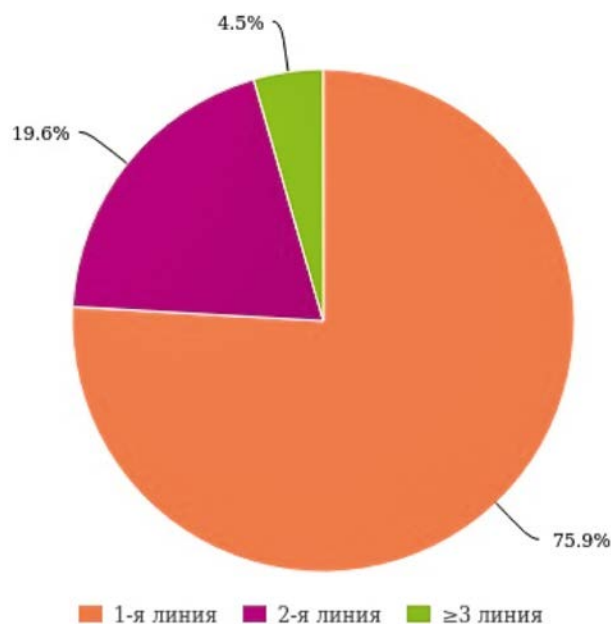


Рисунок 1. Линии назначения CDK4/6-ингибиторов в реальной клинической практике

23. После прогрессирования на 1-й линии терапии комбинацией ингибитора CDK 4/6 и ГТ, при отсутствии признаков висцерального криза, какой вид терапии 2-й линии вы применяете наиболее часто?

24. После прогрессирования на 1-й линии моноГТ, при отсутствии признаков висцерального криза, какой вид терапии 2-й линии вы применяете наиболее часто?

Результаты

Подавляющее число участников опроса (98 %) составили врачи-онкологи, работающие в онкологических диспансерах, остальные 2 % указали в качестве своей специальности «врач-хирург». В опросе участвовали врачи из восьми федеральных округов РФ, в основном (23 %) это были представители Центрального федерального округа.

По мнению большинства специалистов (93 %), максимальная польза от ингибиторов CDK4/6 будет получена при их назначении пациентке с ЭР+ HER2- мРМЖ в 1-й линии терапии (по данным более раннего опроса, в этом были уверены 78 % респондентов) [22]. За последние три года, согласно полученным ответам, удельный вес специалистов, стремящихся назначать иCDK4/6 в 1-й линии, вырос с 35 до 76 % (рис. 1). Несмотря на это, лишь 41 % ответили, что в их реальной клинической практике иCDK4/6 в 1-й линии получает подавляющее большинство пациентов (80–100 %), 38 % врачей сообщили, что иCDK4/6 в 1-й линии получают 50–79 %, а еще у 28 % респондентов – менее 50 % пациентов. В целом, по мнению 79 % опрошенных, комбинированную ГТ в 1-й линии получает большинство пациентов (50 %).

При этом комбинацию иCDK4/6 с ГТ 59 % врачей предпочитают назначать всем пациенткам без висцерального криза (4 % могут назначать комбинированную ГТ при висцеральном кризе/угрожающем висцеральном кризе), 53 % – независимо от возраста, 41 % – независимо от сроков рецидива на фоне адъювантной ГТ (рис. 2).

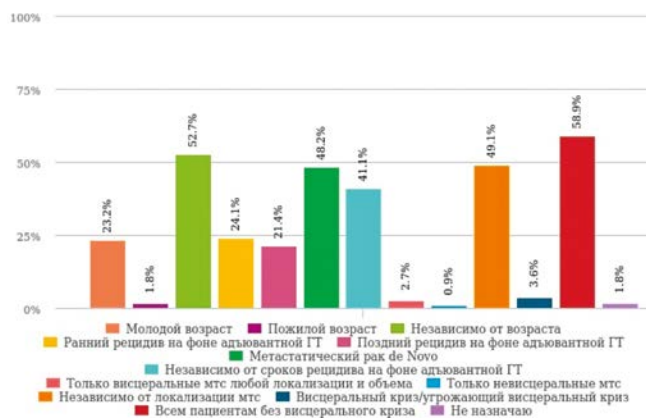


Рисунок 2. Принципы назначения комбинации иCDK4/6 с ГТ 1-й линии

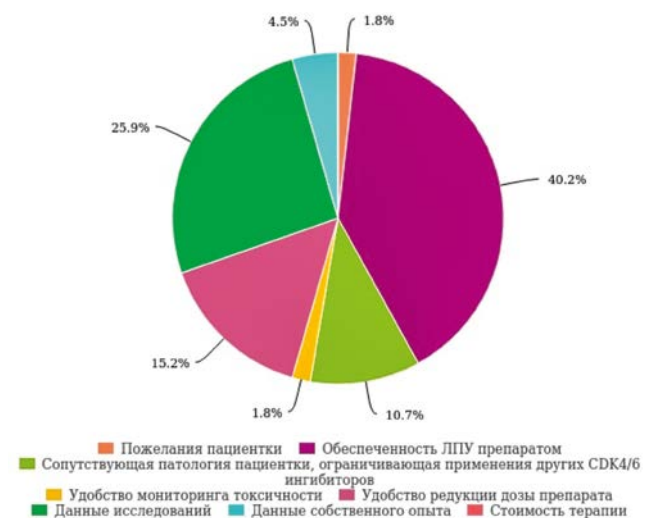


Рисунок 4. Основные критерии выбора иCDK4/6 в клинической практике

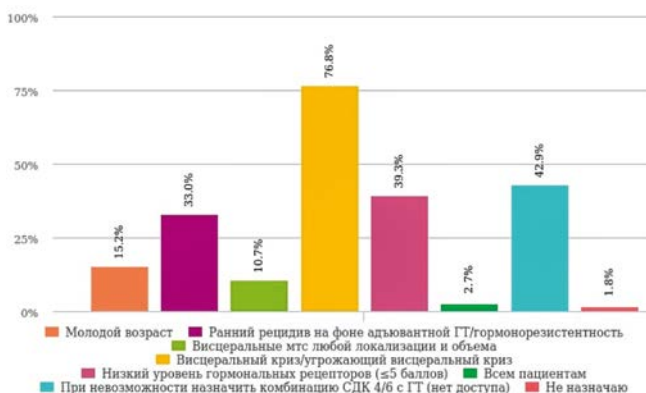


Рисунок 5. Показания к назначению ХТ в 1-й линии

По мнению большинства опрошенных, в настоящее время основными ограничениями для назначения комбинации иCDK4/6 с ГТ являются: ограниченное финансирование (70,5 % респондентов) и организационные сложности (29%). У 20,5 % специалистов никаких ограничений в назначении современного комбинированного лечения нет (рис. 3). В более раннем опросе коллеги отмечали те же проблемы – нерешенные вопросы доступности терапии (44%) и ее стоимость (34%) [22].

Что касается критериев выбора иCDK4/6, то для большинства (40%) имеет значение обеспеченность учреждения

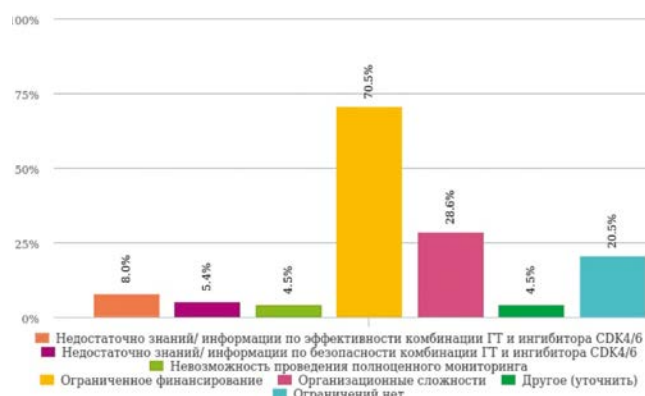


Рисунок 3. Основные ограничения в применении комбинации иCDK4/6 с ГТ

препаратом, 25 % опираются на данные исследований, 15 % – на удобство редукции дозы и 11 % – на сопутствующую патологию пациентки (рис. 4).

При выборе гормонального партнера для иCDK4/6 в 1-й линии при метастатическом раке de novo 81 % назначают ингибиторы ароматазы (ИА), их же предпочитают 72 % при прогрессировании на фоне адъювантной ГТ тамоксифеном и 48 % – при прогрессировании более чем через год после завершения адъювантной ГТ ИА. При раннем прогрессировании на фоне ИА или менее чем через год после завершения ИА 94 % выбирают фулвестрант в качестве комбинаторного партнера для иCDK4/6.

МоноГТ в 1-й линии, по данным 55 % специалистов, назначается менее чем в 30 % случаев, а по мнению 30 % – в 30–79 %. Поводом к назначению моноГТ является общее тяжелое состояние пациентки (77 % ответов), пожилой возраст (64 % ответов), только костные метастазы (34 %), олигометастатическое поражение (20 %), 10 % специалистов предпочитают вообще не назначать моноГТ в 1-й линии. ХТ в 1-й линии, по данным 48 % опрошенных, получают менее 30 % пациентов, еще 20 % врачей считают, что ХТ назначается в 30–50 % случаев. Показаниями к назначению к ХТ служат: висцеральный криз/угрожающий висцеральный криз (77 % ответов), низкий уровень гормональных рецепторов 5 баллов – 39 % ответов, ранний рецидив на фоне адъювантной ГТ/гормонорезистентность (33 %). Следует отметить, что лишь 15 % специалистов считают молодой возраст как таковой поводом к назначению ХТ, 11 % врачей в качестве причины такого выбора указывают наличие висцеральных метастазов любой локализации и объема. Еще одним поводом к применению ХТ у 43 % врачей может являться невозможность назначить комбинацию иCDK4/6 с ГТ (рис. 5). В опросе 2020 г. поводом для назначения ХТ в 69 % случаев являлись висцеральные метастазы, а в 30 % – смешанные [22], что говорит о сужении показаний к применению ХТ в настоящее время.

При завершении ХТ 1-й линии без признаков прогрессирования заболевания 70 % специалистов назначили бы «поддерживающее» лечение комбинацией иCDK4/6 и ГТ. Что же касается продолжения иCDK4/6 со сменой гормонального партнера после прогрессирования на 1-й линии терапии комбинацией иCDK4/6 и ГТ, 35 % готовы продолжить комбинированное лечение, но со сменой и иCDK4/6, и ГТ, тогда как 31 % специалистов не считают целесообразным применять подобную лечебную стратегию.

Наиболее частыми вариантами 2-й линии после прогрессирования на иCDK4/6 и ГТ и отсутствии признаков висцерального криза явились: комбинация алпелисиба с фулвестрантом при наличии мутации PIK3CA (53 % ответов), эверолимус с экзестаном (21 %), моноГТ (11 %), ХТ (9 %), ингибитор PARP при наличии мутации BRCA1/2 (6 %) (рис. 6). В случае если в 1-й линии назначалась моноГТ, то 79 % врачей считают необходимым назначить комбинацию иCDK4/6 с ГТ во 2-й линии.

При проведении 1-й линии терапии 33 % врачей определяют мутацию PIK3CA у подавляющего большинства (80–100 %) своих пациентов, еще 35 % – у 50–79 % пациентов. При планировании 2-й линии 48 % врачей определяют мутацию PIK3CA у 80–100 % пациентов и 27 % определяют ее в 50–79 % случаев. Что же касается BRCA-мутации, то у 80–100 % пациенток она определяется практически половиной (47 %) респондентов, у 50–79 % – 28 % специалистов, что в целом обеспечивает широкий охват тестирования.

Обсуждение

Таким образом, опрос целевой аудитории 2023 г. (n=112), ответы которой можно считать отражающими сегодняшнюю российскую клиническую практику лечения мРМЖ, показал, что по сравнению с опросом 2020 г. среди практикующих врачей повысился уровень «доверия» к иCDK4/6, расширились показания к их применению, в том числе при висцеральных метастазах, сузились показания к назначению ХТ в 1-й линии. Основными ограничениями к назначению иCDK4/6 остаются недостаточное финансирование и организационные сложности. В то же время необходимо отметить, в некоторых лечебных учреждениях врачи не сталкиваются с какими-либо ограничениями – об этом заявили 20,5 % опрошенных.

Как показали рандомизированные клинические исследования, иCDK4/6 эффективны как в 1-й, так и во 2-й и более линиях терапии ЭР+ HER2- мРМЖ, однако большинство экспертов ESMO предпочитают их назначение в 1-й линии, что, вероятно, может обеспечить наибольший выигрыш от новой стратегии [2]. Согласно опросу, большая часть российских специалистов (93 %) также уверена, что максимальная польза будет получена при их назначении в 1-й линии, но при этом только около 40 % врачей указывают на то, что в их клинической практике 80–100 % пациентов получают иCDK4/6 + ГТ в 1-й линии.

Одним из самых обсуждаемых в настоящее время снова является вопрос, должны ли все без исключения пациентки получать иCDK4/6 в 1-й линии, или эта терапия может быть перенесена во 2-ю линию, особенно если речь идет об ограниченном бессимптомном метастатическом поражении. С одной стороны, все основные исследования демонстрируют выигрыш в ВБП при добавлении иCDK4/6 к ГТ во всех подгруппах, в том числе и у больных только с костными метастазами и у пожилых пациенток [23], а также увеличение ОВ при применении комбинации в 1-й линии по сравнению с моноГТ. С другой стороны, прямых сравнений применения иCDK4/6 в 1-й и во 2-й линиях до недавнего времени не проводилось. В 2023 г. на ASCO были представлены первые результаты академического исследования III фазы SONIA, проведенного группой голландских

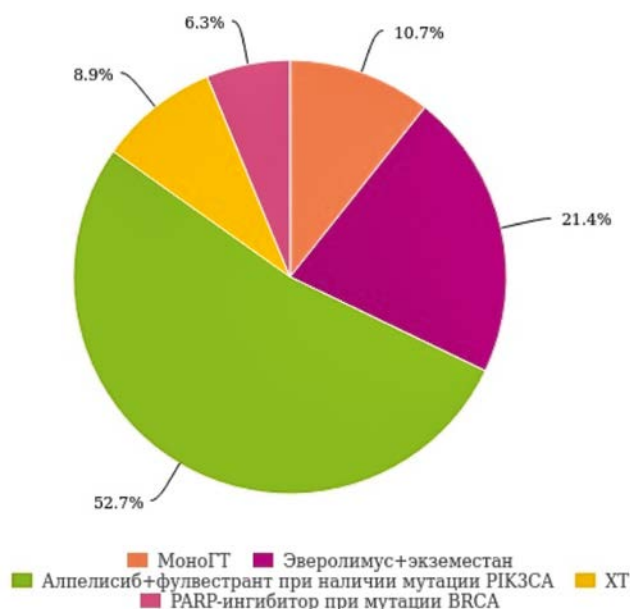


Рисунок 6. Варианты 2-й линии терапии после прогрессирования на комбинации иCDK4/6 с ГТ при отсутствии признаков висцерального криза

коллег, которые как раз попытались ответить на вопрос, есть ли преимущество от применения иCDK4/6 в 1-й линии по сравнению со 2-й [24]. Исследование включило 1050 пациентов в пост- и пременопаузе с мРМЖ de novo или с поздними рецидивами (12 мес) после нео/адьювантной ГТ ИА. Пациенты рандомизировались 1:1 на комбинацию иCDK4/6 + ИА в 1-й линии с последующим назначением фулвестранта при прогрессировании или на монотерапию ИА в 1-й линии с последующим назначением иCDK4/6 + фулвестрант при прогрессировании. Первичной конечной точкой являлось время от рандомизации до второго прогрессирования заболевания или смерти (ВБП2). Вторичные конечные точки включали ОВ, безопасность, качество жизни и экономическую эффективность. Основной вывод исследования: применение иCDK4/6 + ГТ в 1-й линии не обеспечивает ни статистически, ни клинически значимого улучшения ВБП2 по сравнению с их применением во 2-й линии, при этом продлевает время приема иCDK4/6 на 16,5 мес., увеличивает токсичность и стоимость лечения [24]. Исследование вызвало волну обсуждений, основным из которых было определить популяцию пациенток, совершенно точно нуждающихся в назначении иCDK4/6 в 1-й линии. По нашему мнению, таковыми являются: пациентки с висцеральными метастазами, нуждающиеся в быстром объективном ответе, молодые пациентки (недопредставлены в исследовании SONIA – 13 %), с коротким безрецидивным интервалом после адьювантной ГТ (гормонорезистентные – 18 % в исследовании), с мутацией PIK3CA. Возвращаясь к нашему опросу, отражающему реальную клиническую практику в Российской Федерации, где основным препятствием к назначению иCDK4/6 являются ограниченное финансирование (70,5 % респондентов) и организационные сложности (29 %), можно сказать, что стратегия «сберегания» финансов и переноса иCDK4/6 с 1-й на 2-ю линию в большинстве случаев (у пациенток с гормоночувствительным рецидивом, первично-метастатическим РМЖ при отсутствии массивной опухолевой нагрузки или «ожидаемого» висцерального криза)

может способствовать максимальному охвату пациентов, которым показан этот вид терапии. Согласно полученным данным, 79 % врачей назначают комбинацию иCDK4/6 с ГТ во 2-й линии при прогрессировании на моноГТ в 1-й. В случае отсутствия каких-либо финансовых ограничений (20,5 % опрошенных) иCDK4/6 назначаются в 1-й линии подавляющему большинству пациентов согласно всем клиническим рекомендациям.

По результатам опроса 2023 г., показания к назначению ХТ в 1-й линии сузились по сравнению с 2020 г., основным поводом к назначению ХТ явился висцеральный криз/угрожающий висцеральный криз (77 %), при этом 4 % врачей могут назначать комбинированную ГТ при висцеральном кризе/угрожающем висцеральном кризе. По всей видимости, это связано с ростом убежденности в высокой частоте объективного ответа на иCDK4/6, а также с результатами исследования RightChoice, которое показало сравнимую эффективность (ЧОО, частота клинической эффективности (ЧКЭ), время до наступления ответа) и значимое преимущество в ВБП при использовании комбинации рибоциклиб + ГТ по сравнению с комбинированной ХТ у больных в пре/перименопаузе в 1-й линии лечения ЭР+HER2- мПМЖ с агрессивным течением и высоким уровнем гормональных рецепторов (ЭР50 %, положительные РП) [25]. По данным подгруппового анализа, у пациенток с висцеральным кризом (n=116) отмечались сопоставимые показатели ЧОО, ЧКЭ и ВБП на комбинации рибоциклиб + ГТ и ХТ [26]. С учетом этих данных, у нелеченных пациентов с высоким уровнем гормональных рецепторов и развивающимся висцеральным кризом комбинация иCDK4/6 с ГТ может в ближайшем будущем вытеснить ХТ из клинических рекомендаций.

Вопрос о добавлении иCDK4/6 к традиционной «поддерживающей» ГТ после завершения ХТ 1-й линии без прогрессирования остается открытым. С учетом того, что так называемое поддерживающее лечение по сути является 2-й линией терапии, а в исследованиях было показано снижение риска прогрессирования при добавлении иCDK4/6 к ГТ в том числе во 2-й линии (MONALEESA-3) [7] и у более предлеченных больных (PALOMA-3) [14], 70 % опрошенных специалистов считают поддерживающее лечение комбинацией иCDK 4/6 и ГТ целесообразным.

Целесообразность повторного назначения иCDK4/6 в настоящее время вызывает сомнения. На основании уже проведенных исследований (PACE, PALMIRA, MAINTAIN, наблюдательное исследование с абемациклибом) [27–30] можно сделать вывод о том, что назначение одного и того же иCDK4/6 (в исследованиях – палбоциклиб после палбоциклиба) со сменой гормонального партнера не добавляет эффективности. Применение же другого иCDK4/6 (абемациклиб или рибоциклиб после ранее применявшегося палбоциклиба) обеспечивает мВБП около 5,8–5,3 мес. у предлеченных больных против 2,8 мес. на моноГТ. Эта стратегия отражена в клинических рекомендациях ESMO (повторное назначение возможно при интервале 12 месяцев после предыдущего лечения) [2], но, по нашему мнению, должна рассматриваться индивидуально. По данным нашего опроса 35 % специалистов готовы

продолжить комбинированное лечение, но со сменой и иCDK 4/6, и ГТ, а 31 % не считают целесообразным применять подобную тактику.

Также по-прежнему вызывает некоторые разночтения вопрос, какой «эндокринный партнер» оптимальнее всего использовать в сочетании с иCDK 4/6 в первой линии – ИА или фулвестрант. На этот вопрос в полной мере ответило прямое сравнительное рандомизированное исследование II фазы PARSIFAL, продемонстрировавшее равную эффективность (ЧОО, ЧКЭ, ВБП) комбинации палбоциклиба с фулвестрантом и палбоциклиба с летрозолом у эндокринно-чувствительных пациенток с ЭР+ HER2- мПМЖ (de novo или рецидив >1 года после окончания адъювантной ГТ) [31, 32]. Данное исследование помогло расставить акценты в отношении 1-й линии терапии: при сохранении гормоночувствительности оптимальной комбинацией является иCDK 4/6 + ИА, а при прогрессировании заболевания на фоне адъювантной ГТ ИА в сроки менее, чем 1 год после ее окончания, первоочередным вариантом выбора становится комбинация с фулвестрантом. Данная стратегия позволяет «сохранить» фулвестрант для последующих линий терапии, в том числе в комбинации с PI3K ингибитором. Наш опрос показал довольно широкий охват пациентов, которым проводится тестирование на поиск таргетных молекулярно-генетических альтераций (мутации PIK3CA, BRCA) и активное применение таргетной терапии во 2-й линии: комбинацию алпелисиба с фулвестрантом при наличии мутации PIK3CA назначают 53 % врачей, эверолимус с экземестаном – 21 %, ингибитор PARP при наличии мутации BRCA1/2 – 6 %.

Заключение

Результаты проведенного в Российской Федерации опроса 2023 года по выбору терапии ранних линий ЭР+HER2- мПМЖ показали, что, по сравнению с опросом 2020г, среди практикующих врачей повысился уровень «доверия» к иCDK4/6, расширились показания к их применению, в том числе при висцеральных метастазах (и даже при угрожающем висцеральном кризе), сузились показания к назначению ХТ в 1-й линии. При применении моноГТ в 1-й линии большинство опрошенных назначают иCDK4/6 во 2-й. Очевидно, более широкое применение иCDK4/6 связано не только с накоплением клинических знаний и опыта применения препаратов, но и с улучшением лекарственного обеспечения. Тем не менее по-прежнему основными ограничениями к назначению иCDK4/6 остаются недостаточное финансирование и организационные сложности. Однако необходимо отметить, что 1/5 часть опрошенных не сталкивается с какими-либо ограничениями и широко назначает комбинированную терапию.

Список литературы / References

- Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Blackwell KL, Cardoso MJ, Cufer T, El Saghir N, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Giordano SH, Gligorov J, Goldhirsch A, Harbeck N, Houssami N, Hudis C, Kaufman B, Krop I, Kyriakides S, Lin UN, Mayer M, Merjaver SD, Nordström EB, Pagani O, Partridge A, Penault-Llorca F, Piccart MJ, Rugo H, Sledge G, Thomsen C, Van't Veer L, Vorobiof D, Vrieling C, West N, Xu B, Winer E; European School of Oncology; European Society of Medical Oncology. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast*. 2014 Oct; 23 (5): 489–502. DOI: 10.1016/j.breast.2014.08.009
- Im SA, Gennari A, Park YH, Kim JH, Jiang ZF, Gupta S, Fadjar TH, Tamura K, Mastura MY, Abesamis-Tiambeng MLT, Lim EH, Lin CH, Sookprasert A, Parinyanitikul N, Tseng

- LM, Lee SC, Caguioa P, Singh M, Naito Y, Hukom RA, Smruti BK, Wang SS, Kim SB, Lee KH, Ahn HK, Peters S, Kim TW, Yoshino T, Penfethoudakis G, Curigliano G, Harbeck N. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *ESMO Open*. 2023 Jun; 8 (3): 101541. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101541
3. NCCN Guidelines. Breast Cancer. Version 2.2024 // электронный ресурс / Дата последнего доступа 13.05.2024.
4. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии, 2023 [Электронный ресурс <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>] Дата последнего доступа: 13.05.2024. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology, 2023 // electronic resource / Last access date 05/13/2024
5. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019 Jul 25; 381 (4): 307–316. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1903765
6. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020 Feb 6; 382 (6): 514–524 DOI: 10.1056/NEJMoA1911149
7. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J. Clin. Oncol.* 2018 Aug 20; 36 (24): 2465–2472. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9909
8. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Sep 29; 6 (1): 116–24. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782
9. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J. Clin. Oncol.* 2017 Sep 1; 35 (25): 2875–2884. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585
10. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jul; 19 (7): 904–915. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4
11. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016 Nov 17; 375 (20): 1925–1936. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
12. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Apr; 174 (3): 719–729. DOI: 10.1007/s10549-018-05125-4
13. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2019; 5: 5. Published 2019 Jan 17. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z
14. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 Apr; 17 (4): 425–439. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0
15. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019 Oct; 20 (10): 1360–1369. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30420-6
16. DeMichele A, Cristofanilli M, Brufsky A, Overall Survival for First-Line Palbociclib Plus Letrozole vs Letrozole Alone for HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer Patients in US Real-World Clinical Practice. *SABCS 2019 Poster P1–19–02.*
17. Waller J, Mitra D, Mycock K, et al. Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving Palbociclib for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer in Argentina: The IRIS Study. *J. Glob. Oncol.* 2019 May; 5: JGO1800239. DOI: 10.1200/JGO.18.00239. PMID: 31050919
18. Taylor-Stokes G, Mitra D, Waller J, et al. Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HR+/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in real-world settings in the US: Results from the IRIS study. *Breast.* 2019 Feb; 43: 22–27. DOI: 10.1016/j.breast.2018.10.009
19. Rocque G, Blum JL, Montero A, et al. Quality of life in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with palbociclib in real-world practice settings. Abstract PD 10-03. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10–14, 2019; San Antonio, TX.
20. De Laurentiis M, et al. Poster P3-11–25 Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10–14, 2019; San Antonio, TX.
21. Rugo HS, Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Chen C, Layman RM, Cristofanilli M, Torres MA, Curigliano G, Finn RS, DeMichele A. Real-world study of overall survival with palbociclib plus aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2022 Oct 11; 8 (1): 114. DOI: 10.1038/s41523-022-00479-x
22. Артамонова Е. В., Коваленко Е. И., Болотина Л. В., Стенина М. Б., Орлова Р. В., Мухина М. А. Ингибиторы CDK4/6 в терапии метастатического рака молочной железы. Выбор оптимальной терапии: эстроген-рецептор-положительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы: общероссийский анализ предпочтений врачей («Прометей») – первые результаты опроса. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020; 16 (3):37–45. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-3-37-45>
23. Artamonova E. V., Kovalenko E. I., Bolotina L. V., Stenina M. B., Orlova R. V., Mukhina M. A. CDK4/6 inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. Choosing optimal therapy for estrogen receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer: a nationwide analysis of physician preferences ("Prometheus") – first survey results. Tumors of the female reproductive system. 2020;16(3):37–45. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-3-37-45>
24. Howie L. J., H. Singh, Bloomquist E, et al. Outcomes of Older Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-Negative Metastatic Breast Cancer Treated With a CDK4/6 Inhibitor and an Aromatase Inhibitor: An FDA Pooled Analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37:36, 3475–3483 <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02217>
25. Gabe S, Sonke, Annemiek Van Ommen – Nijhof, Noor Wortelboer, Vincent van der Noort, Astrid C. P. Swinkels, et al. Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017–03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC)". *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 17, suppl LBA1000; DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1000
26. Yen-Shen Lu, Ezal Izwadi Bin Mohd Mahidin, Hamdy Azim, Yesim ERALP, Yoon-Sim Yoo, Seock-Ah Im, Julie Rihani, James Bowles, Teresa Delgar Alfaro, Jiwen Wu, Melissa Gao, Khemaies Slimane, Nagi El Saghir. Primary results from the randomized Phase II RIGHT Choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy [abstract]. In: Proceedings of the 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2022 Dec 6–10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2023; 83 (5 Suppl): Abstract nr GS1–10.
27. Azim HA, El Saghir NS, Yap YS, Eralp Y, Im S-A, et al. First-line ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) vs combination chemotherapy (combo CT) in aggressive HR+/HER2L advanced breast cancer (ABC): A subgroup analysis of patients (pts) with or without visceral crisis from the phase II RIGHT choice study. *Ann Oncol Abstract.* 402P, Vol. 34, suppl 2, S350–S351, October 2023.
28. Mayer EL, Ren Y, Wagle N, Mahtani R, Ma C, DeMichele A, et al. PACE: A Randomized Phase II Study of Fulvestrant, Palbociclib, and Avelumab After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor and Aromatase Inhibitor for Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor-Negative Metastatic Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2024 Mar 21; JCO2301940. DOI: 10.1200/JCO.23.01940
29. Lombardi-Cussac A, Wynne CH, Perello A, Hennequin A, Fernandez A, et al. Second-line endocrine therapy (ET) with or without palbociclib (P) maintenance in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): PALMIRA trial. *Journal of Clinical Oncology* Vol. 41, no. 16, suppl. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1001
30. Kalinsky K, Accorina MK, Chiuhan C, Mundi PS, Sakach E, et al. Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *MAINTAIN Trial.* *J. Clin. Oncol.* 2023 Aug 20; 41 (24): 4004–4013. DOI: 10.1200/JCO.22.02392
31. Wander S. A, Zangardi M, Niemierko A, et al. A multicenter analysis of abemaciclib after progression on palbociclib in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+)/HER2- metastatic breast cancer (MBC). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37:15, suppl, 1057–1057.
32. Lombardi-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, et al. PARSIFAL: A randomized, multi-center, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor (ER)[+]/HER2[-] metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2020; 38: 15, suppl, 1007–1007.
33. Lombardi-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Ezequerra M, Dalenc F, Gil-Gil M, et al. PARSIFAL-LONG: Extended follow-up of hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer patients treated with fulvestrant and palbociclib vs. letrozole and palbociclib in the PARSIFAL study [abstract]. In: Proceedings of the 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2023 Dec 5–9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2024; 84 (9 Suppl): Abstract nr RF01–03.

Статья поступила / Received 30.05.24

Получена после рецензирования / Revised 30.05.24

Принята в печать / Accepted 05.06.24

Сведения об авторах

Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., с.н.с. отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, зав. отделением лекарственных методов лечения № 1¹, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.И. Блохина» Минздрава России, Москва

² Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ Кафедра онкологии и торакальной хирургии ФДО БУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Автор для переписки: Коваленко Елена Игоревна. E-mail: eikovalenko@mail.ru

About authors

Kovalenko Elena I., PhD Med, senior researcher at Dept of Chemotherapy No. 1¹. E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹ N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² Dept of Oncology and Radiation Therapy at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Dept of Oncology and Thoracic Surgery at Faculty of Distance Learning of M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Corresponding author: Kovalenko Elena I. E-mail: eikovalenko@mail.ru

Для цитирования: Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. «Прометей» – выбор оптимальной терапии ЭР+/HER2-метастатического РМЖ: общероссийский анализ предпочтений врачей (обновленные результаты исследования). Медицинский алфавит. 2024; (17): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-7-14>

For citation: Kovalenko E.I., Artamonova E.V. The choice of optimal therapy for ER+HER2-metastatic breast cancer (PROMETHEUS): all-Russian analysis of physicians' preferences – updated survey results. *Medical alphabet.* 2024; (17): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-7-14>



Диагностика и особенности алгоритма лечения нелактационного хронического мастита на примере клинического случая

Н. Ю. Германович, Т. А. Щеголькова, И. М. Мищенко, О. И. Жаворонкова,
В. Ю. Рагузина, А. В. Глотов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского»
Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Воспалительные процессы в молочной железе (МЖ) не теряют своей актуальности, частота встречаемости достигает 16% среди всех заболеваний МЖ. Среди них выделяют нелактационный мастит (НМ) – воспаление в молочной железе вне периода беременности и лактации [1]. При несвоевременном и нерадикальном лечении острых форм происходит переход в хроническую, с формированием в очаге воспаления бактериальной биопленки и толстой рубцовой капсулы после многократных хирургических вмешательств, что обусловлено порочным кругом. Клиническая картина нелактационного хронического мастита в большинстве случаев напоминает диффузную (маститоподобную, отечно-инфильтративную) форму рака МЖ (РМЖ), что и определяет дифференциально-диагностические трудности при обращении к врачу как при первичном обращении, так и при рецидиве. С данной проблемой сталкиваются врачи разных специальностей: онкологи, хирурги, гинекологи, терапевты, специалисты лучевой и рентгенологической диагностики [2, 3]. Лучевая диагностика всегда является золотым стандартом в диагностике заболеваний молочных желез, однако имеет ряд недостатков при воспалительном процессе в молочной железе, и в ряде случаев приоритет стоит отдавать ультразвуковому методу исследования [4]. Благодаря совокупной интерпретации клинических данных и результатов ультразвукового исследования (УЗИ) необходимо оценивать следующие параметры: толщину кожного покрова, премаммарную жировую клетчатку, структуру железистой паренхимы МЖ, наличие и границы воспалительного инфильтрата/инфильтратов в ткани МЖ; формирование зон «разрежения», микроабсцессов и/или уже сформированных «сливных» полостей абсцессов, характер содержимого жидкостных полостей (однородность/неоднородность), наличие пиогенной капсулы, а также границы воспаления/абсцедирования с неизменной тканью МЖ, учитывая возможные микроочаги вне основного массива изменений (по типу «сателлитов», «жидкостных отростков»). Важными являются анализ состояния протоковой системы МЖ (расширение диаметра протоков, внутрипросветное содержимое) и возможная связь протоков с участками абсцедирования, которая может являться предиктором дальнейшего распространения процесса, рецидива или переход в хроническую форму [5]. Однако не всегда бывает классическая ультразвуковая картина гнойного очага в молочной железе [4, 6–9].

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нелактационный хронический мастит, диагностика нелактационного мастита, дифференциальная диагностика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnosis and features of the treatment algorithm of non-lactational chronic mastitis on the example of a clinical case

N. Y. Germanovich, T. A. Shchegolkova, I. M. Mishchenko, O. I. Zhavoronkova,
V. Yu. Raguzina, A. V. Glotov

V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

SUMMARY

Inflammatory processes in the mammary gland (MG) do not lose their relevance, the frequency of occurrence reaches 16% among all diseases of the MG. Non-lactational mastitis (NM) – inflammation in the MG outside the period of pregnancy and lactation – stands out among them [1]. With untimely and non-radical treatment of acute forms, there is a transition to chronic, with the formation of bacterial biofilm in the focus of inflammation and thick scar capsule after repeated surgical interventions, which is due to a vicious circle. The clinical picture of non-lactational chronic mastitis in most cases resembles a diffuse (mastitis-like, edematous-infiltrative) form of breast cancer (BC), which determines the differential-diagnostic difficulties in referring to a doctor both at initial treatment and at recurrence. This problem is faced by doctors of different specialties: oncologists, surgeons, gynecologists, therapists, specialists in radiation and radiological diagnostics [2, 3]. Radiation diagnostics is always the «gold standard» in the diagnosis of breast diseases, but has a number of disadvantages in the inflammatory process in the breast, and, in some cases, it is worth prioritizing the ultrasound method of investigation [4]. Through the combined interpretation of clinical data and ultrasound (USG) findings, the following parameters should be evaluated: skin thickness, pre-mammary fatty tissue, structure of glandular parenchyma of the MJ, presence and boundaries of inflammatory infiltrate/infiltrates in the MJ tissue; formation of «rarefaction» zones, microabscesses and/or already formed «draining» abscess cavities, assess the content of fluid cavities (homogeneity/homogeneity), the presence of pyogenic capsule, as well as the boundaries of inflammation/abscessing with unchanged breast tissue, taking into account possible «microfoci» outside the main mass of changes (like «satellites», «fluid spurs»). It is important to analyze the state of the ductal system of the breast (ductal diameter dilation, intraluminal content) and possible connection of ducts with abscessed areas, which may be a predictor of further spread of the process, recurrence or chronicization of the disease. Inflammation on the background of subacute and chronic process can lead to the development of fistulas [5]. However, there is not always the classic ultrasound picture of a purulent focus in the breast [6–9].

KEYWORDS: non-lactational chronic mastitis, diagnosis of non-lactational mastitis, differential diagnosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interests.

Воспалительные процессы в МЖ в настоящее время не теряют своей актуальности. Данное заболевание встречаются в 16 % среди всех заболеваний МЖ. Выделяют лактационный и нелактационный мастит [10]. Нелактационный мастит (НМ) – воспаление в молочной железе вне периода беременности и лактации [1]. При несвоевременном и нерадикальном лечении острых форм происходит переход в хроническую, с формированием в очаге воспаления бактериальной биопленки и толстой рубцовой капсулы после многократных хирургических вмешательств, что обусловлено порочным кругом [11].

Клиническая картина хронической формы НМ вариабельна, зависит от длительности заболевания, локализации воспалительного процесса и проведенного лечения. Чаще всего специалисты выявляют диффузное или локальное уплотнение ткани молочной железы, малоболлезненное при пальпации, ипсилатеральную лимфаденопатию, что может напоминать диффузную форму РМЖ (отечно-инфильтративный, рожистоподобный, маститоподобный, панцирный). Реже отмечают гиперемию кожи, свищевой ход с /без гнойного отделяемого, втяжение и фиксация соска [2, 3, 12].

С данной проблемой чаще сталкиваются онкологи, хирурги, гинекологи, терапевты, врачи ультразвуковой диагностики [2, 3]. Диагностические ошибки при интерпретации клинических, рентгенологических, ультразвуковых признаков злокачественного заболевания МЖ на фоне воспаления достаточно распространены – до 53,1 % случаев [12].

Ни при рентгеновской маммографии (РМГ), ни при однократном эхографическом исследовании нельзя четко дифференцировать диффузное воспаление и отечно-инфильтративную форму РМЖ [13].

Лучевая диагностика, а именно РМГ, несомненно, всегда является золотым стандартом, однако имеет ряд недостатков. Одним из них является наличие высокой плотности железистой ткани [4], но даже при низкой плотности железистой ткани рентгенологические возможности не всегда позволяют судить о характере процесса в молочной железе. Лучевая картина может «имитировать» злокачественный процесс за счет утолщения кожи, локального или диффузного увеличения плотности фиброгландулярной ткани с нечеткими контурами, наличия признаков лимфаденопатии [6].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – относительно новый метод исследования при заболеваниях молочных желез. Диагностическая картина вариабельна и зависит от стадии воспалительного процесса и от проводимого лечения. Наиболее вероятные МР-характеристики при воспалительном процессе: отек кожи и/или ткани железы, наличие инфильтрата/инфильтратов и/или кистозных полостей за счет формирования абсцессов, увеличение регионарных лимфатических узлов. На фоне хронических воспалительных процессов может быть стерта лучевая картина, которая часто маскирует РМЖ [14].

В качестве основного доступного, информативного и неинвазивного метода в диагностике воспалительных процессов МЖ является ультразвуковой [15].

Ультразвуковая картина серозно-инфильтративной формы в В-режиме (серой шкалы) характеризуется следующим: увеличением толщины кожного покрова (превышает толщину кожи других отделов исследуемой МЖ или симметричного участка контралатеральной МЖ); «стиранием» границы между задним слоем дермы и подлежащими структурами; возрастанием эхогенности подкожной клетчатки и паренхимы с потерей четкости их дифференциации, а также чередованием зон низкой и высокой эхогенности, нетипичным изображением структур МЖ; а вовлеченные в воспалительный процесс млечные протоки – протоковый мастит – характеризуются наличием гипоехогенного гнойного содержимого.

На фоне воспаления и отека может хорошо визуализироваться подкожная сеть многочисленных дилатированных лимфатических сосудов. Аналогичные эхографические изменения отмечаются и при злокачественной патологии: отечно-инфильтративной или рожеподобной форме рака МЖ [13].

При прогрессировании воспалительного процесса (абсцедировании) с помощью УЗИ возможно дифференцировать очаг воспаления в виде отграниченной зоны или «объемного» изменения ткани, определить границы и/или распространенность изменений, выявить наличие микроабсцессов и перемычек с неомогенным жидким содержимым во внутренней эхоструктуре абсцесса.

Абсцесс может определяться в виде гиперэхогенного участка с четкими, ровными или неровными контурами, округлой формы, с наличием неоднородной жидкости, за счет большого количества включений различных размеров и эхогенности. «Классическая» ультразвуковая картина гнойного очага, представленная ограниченным скоплением неоднородной жидкости (гноя), может и не быть, а определяться только в виде гипоехогенных «масс» неправильной формы без четких контуров, что характерно для хронического мастита [6–9].

При хроническом абсцессе чаще всего визуализируется толстая пиогенная капсула (до 4–5 мм), аваскулярная, компрессия датчиком может вызывать болезненные ощущения. Воспаление на фоне подострого и хронического процесса может привести к развитию свищей. Система свищевых ходов состоит из некротизированных, часто ветвящихся путей, содержащих гной и некротический материал и окруженных грануляционной тканью [5].

При использовании цветового доплеровского (ЦДК) и энергетического картирования (ЭК), а также спектральных показателей кровотока все воспалительные процессы, как при диффузной, так и при узловой форме, сопровождаются обязательным паренхиматозным усилением кровотока (диффузным или локальным) и изменением скоростей кровотока в приносящих артериях. Динамический УЗ-контроль в В-режиме и использование доплерографии у пациенток с воспалительными заболеваниями МЖ могут быть использованы как критерий эффективности терапии [13].

Решающим и наиболее важным отличительным признаком мастита от ракового процесса является обратное развитие клинических проявлений болезни через 2–4

недели после курса интенсивной терапии антибиотиками и другими средствами консервативной терапии, которое лучше всего фиксируется при УЗИ [16]. Возможность безопасного многократного выполнения УЗИ позиционирует данный метод диагностики и мониторинга как наиболее оптимальный и адекватный для динамичной оценки изменений в ходе проводимого лечения [13].

Основным этапом верификации объемного образования считается цитологическое и/или гистологическое исследование. Материал для цитологического исследования получают с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) или Core-биопсии под УЗ-контролем из очага/очагов воспаления или зоны «псевдоопухолевых» изменений в МЖ. [17].

Несомненным преимуществом УЗИ является возможность определения состояния аксиллярных, над- и подключичных лимфатических узлов, однако не всегда при НМ присутствуют эхо-признаки выраженного реактивного лимфаденита [4].

Цель исследования: показать на примере клинического случая диагностическое значение разных методов исследования в постановке диагноза нелактационного хронического мастита. Оценить наиболее оптимальные методы диагностики, минимизировать гипердиагностику РМЖ и тем самым назначать своевременное лечение, что позволит ускорять процессы реабилитации пациенток с данной патологией.

Клиническое наблюдение длительного воспалительного анамнеза молочной железы пациентки К., 45 лет

Анамнез. В июле 2022 г. пациентка впервые отметила боль в левой молочной железе, через сутки отметила болезненное уплотнение в данной области, гиперемию кожи, субфебрильную температуру тела (38 °С).

Консультирована онкологом-маммологом по месту жительства (август 2022 г.), установлен диагноз: *нелактационный острый мастит*. Были даны рекомендации в виде местного лечения – Траумель-С – и дообследования:

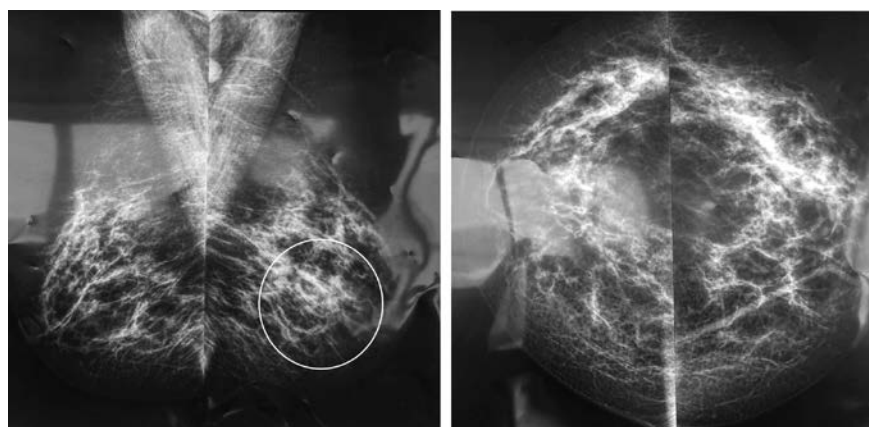


Рисунок 1. А – рентгеновская РМГ в медиолатеральной проекции. Изображение фиброгладулярной ткани МЖ с наличием в ННК неправильной формы тени с нечеткими краями (выделен кружком). Б – рентгеновская РМГ в кранио-каудальной проекции. В данной проекции изменения достоверно не определяются

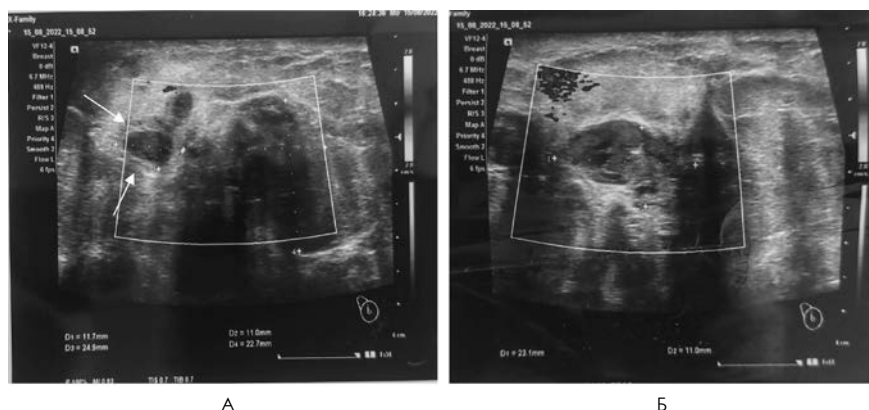


Рисунок 2. УЗ-изображение с применением линейного датчика в режиме использования ЦДК. А – структура ткани резко изменена, определяются множественные неоднородные гипозоногенные участки ткани с гетерогенной структурой, в части из которых присутствует «густое» содержимое с перифокальным воспалительным валом вокруг – пиогенной капсулой (указаны стрелкой). В режиме ЦДК – эхоструктура в пределах образований аваскулярная. Б – зоны отграниченных воспалительно-инфильтративных изменений с возможным компонентом «внутренней деструкции» на фоне железисто-жировой ткани, с усилением кровотока вокруг указанных зон изменений

рентгеновская РМГ, УЗИ молочных желез, анализа на маркер РЭА и антиген СА-15,3. По результатам лабораторного исследования: маркер РЭА, антиген СА-15,3 отрицательны.

РМГ (август 2022 г.): в левой молочной железе на фоне железистой ткани в нижне-наружном квадранте (ННК) определяются неправильной формы тени с нечеткими краями, размером от 10 до 20 мм. BIRADS-3 слева (рис. 1 А, Б, снимки из архива пациентки).

УЗИ молочных желез (август 2022 г.): в левой МЖ ретроареоларно и латеральнее от сосково-ареоларного комплекса (САК) определяются множественные неоднородные гипозоногенные образования и зоны измененной как железистой, так и жировой ткани неправильной формы, разнонаправленные, но преимущественно с горизонтальной ориентацией, размерами 17×12 мм, 12×11 мм, 23×25 мм, 23×11 мм, 15×9 мм, с относительно четкими контурами, в ряде из них с неоднородным жидкостным компонентом во внутренней эхоструктуре. В режиме ЦДК в пределах образований данных за васкуляризацию не получено. По периферии от образований/зон абсцедирования определяется отек жировой клетчатки, в режиме ЦДК отмечается несколько повышенная васкуляризация. BIRADS-3 слева (рис. 2 А, Б, снимки из архива пациентки).

По назначению онколога выполнена core-биопсия под УЗ-контролем солидного компонента из наиболее выявленных образований левой молочной железы (сентябрь 2022 г.). Гистологическое заключение по данным



Рисунок 3. МРТ молочных желез. В левой МЖ на границе наружных квадрантов и нижне-наружном квадранте определяется множество сгруппированных и изолированных образований до 10 мм в диаметре, с периферическим контрастированием до 150% в раннюю фазу на фоне поп-масс с контрастированием и размером 91×37×61 мм и контрастированием 75%



Рисунок 4. А – внешний вид пациентки при поступлении (состояние после вскрытия и дренирования абсцесса слева). Б – стрелкой указана зона гиперемии с наличием свищевого отверстия

биопсийного материала: выраженная полиморфно-клеточная воспалительная перидуктальная инфильтрация с преобладанием сегментоядерных лейкоцитов. Морфологическая картина гнойного мастита.

Пациентка направлена к хирургу, назначена консервативная терапия: Левофлоксацин (Таваник 500 мг – 2 р/сут, 7 дней), местное лечение Хлорамфеникол (Линимент 10%: туба 25 г. – локально 2 раза в день), однако положительной динамики не отмечено, рекомендована операция. В плане предоперационной подготовки по результатам лабораторных анализов выявлена гипохромная анемия легкой степени (гемоглобин 106 г/л, гематокрит 33%, остальные результаты в пределах нормы).

Операция (сентябрь 2022 г.): вскрытие и дренирование абсцесса левой молочной железы. Плановое гистологическое заключение: хроническое воспаление молочной железы. В послеоперационном периоде проводили антибактериальную терапию с учетом бактериологического посева (Амоксициллин + Сульбактам 1,0 г внутривенно – 2 раза в сутки). Ведение послеоперационной раны открытым способом с использованием мази на ПЭГ-основе.

Последующие амбулаторные перевязки выполнялись на протяжении 5 месяцев, что позволило ране зажить вторичным натяжением. Однако после формирования рубца были отмечены признаки рецидива: возвращение болевого синдрома и формирование свища с серозным отделяемым в области послеоперационного рубца. Пациентке назначена антибактериальная терапия: Ципролет (500 мг), рекомендовано МРТ молочных желез.

При МРТ молочных желез (декабрь 2022 г.) множественные образования ЛМЖ (рис. 3), данные изменения могут соответствовать мультифокальному патологическому

образованию, хроническому гранулематозному маститу. Увеличение лимфатических узлов слева. BIRADS 3 справа, BIRADS 4 слева. Рекомендовано ПЭТ-КТ.

При ПЭТ-КТ (декабрь 2022 г.) были выявлены гиперметаболические мультифокальные участки уплотнения в структуре ЛМЖ, которые не позволяли исключить неопластический процесс и потребовали повторной морфологической верификации. Онкологом была рекомендована *core-биопсия* объемного образования левой МЖ и ТАБ аксиллярного лимфатического узла с ипсилатеральной стороны (январь 2022 г.)

Гистологическое заключение биопсийного материала: в биоптатах левой молочной железы картина выраженного хронического неактивного воспаления (мастит). Данных за злокачественный рост не получено.

Цитологическое заключение пунктата лимфатического узла: опухолевого роста не выявлено. Пациентке рекомендовано динамическое МРТ молочных желез.

МРТ молочных желез (февраль 2023 г.), отмечается незначительное улучшение: количество образований незначительно уменьшилось до 88×33×55 мм (ранее 91×37×61 мм.), контрастирование до 115% (ранее 150%). Лимфаденопатия слева без изменений. BIRADS 3 с двух сторон. Пациентке рекомендовано продолжить противовоспалительную терапию (Ибупрофен 400 мг), местное лечение (Траумель мазь), МРТ-контроль через 3 мес.

В феврале 2023 г. в связи с вялотекущим воспалительным процессом пациентка впервые обратилась к хирургу-онкологу в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского с жалобами на боль, объемное уплотнение в левой молочной железе, свищ в послеоперационном рубце.

При осмотре и пальпации: молочные железы симметричные. Кожный покров чистый. Слева параареоллярно отмечается послеоперационный рубец, свищ, с гнойным отделяемым (рис. 4 А, Б). При пальпации данной области – уплотнение с переходом на ННК размером до 4 см, плохосмещаемое. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Был взят материал из свищевого хода на бактериологический посев – по результату определен рост *St. Epidermidis*, *St. haemolyticus*.

Выполнено УЗИ молочных желез (март 2023 г.) Заключение: эхографическая картина хронического нелактационного мастита слева. Остаточная полость в зоне резекции с «гнойными отрогами» и множественными участками «воспалительной секвестрации» в структуре жирового компонента, наличием свища по контуру САК (рис. 5 А, Б, В). При исследовании аксиллярных лимфатических узлов определены признаки реактивной лимфаденопатии (рис. 5 Г).

Основываясь на анамнезе заболевания, Status localis, методах инструментальной диагностики установлен диагноз: нелактационный хронический мастит слева. Состояние после вскрытия и дренирования абсцесса 06.09.2022. Рецидив. Рекомендована операция.

Учитывая длительное течение воспалительного процесса, выполнена секторальная резекция левой молочной железы с удалением толстой пиогенной капсулы, микроабсцессов до пределов здоровых тканей, рана

тампонирована «влажно-высыхающими повязками» (февраль 2023 г.).

Плановое гистологическое заключение: в операционном материале участки ткани молочной железы имеются лимфоплазмочитарная инфильтрация стромы, долек с формированием участков эпителиальноклеточного гранулематозного воспаления, наличием гигантских многоядерных клеток. Имеются участки нагноения гранул, частью достаточно крупные, без атипии. Морфологическая картина хронического нелактационного мастита, морфологическая картина может соответствовать хроническому гранулематозному лобулярному маститу.

В стационаре назначена антибактериальная терапия (Ванкомицин 1000 мг), противовоспалительная (Кеторол 2,0), гастропротективная терапия (Омез 20 мг). Проводили ежедневные перевязки послеоперационной полости 10% раствором «Бетадина». Послеоперационный период протекал без осложнений, на 3-е сутки в удовлетворительном состоянии пациентка была выписана из отделения с рекомендациями продолжить лечение в условиях Лечебно-реабилитационного центра Минздрава России. С последующей отменой АБ-терапии.

В реабилитационном центре проведена: терапия отрицательным давлением (VAC-терапия), обработкой послеоперационной полости озоново-кислородной газовой смесью в разных режимах, в комбинации с различными перевязочными средствами согласно фазе раневого процесса. Рана заживала вторичным натяжением, пациентка прошла полный курс: 5 курсов VAC-терапии в сочетании с озонотерапией. Срок физиотерапевтического лечения составил 1 мес.

Итог: заживление вторичным натяжением без использования вторичного шва (рис. 7 А, Б).

Через 6 мес. пациентке было выполнено контрольное ультразвуковое исследование молочных желез (рис. 8 А, Б). Заключение: фиброзно-рубцовые изменения в проекции зоны резецированного сегмента левой МЖ (резецированный сегмент топографически соответствует исходной области остаточной полости абсцесса, свища с отрогами (А), а также удаленных участков секвестрированной ткани (Б)).

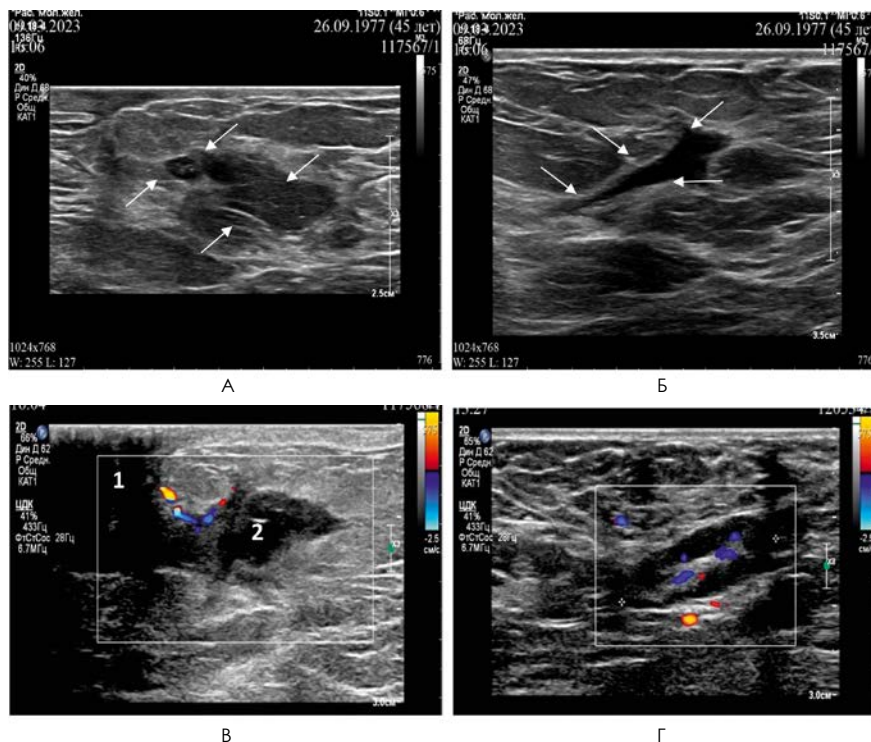


Рисунок 5. А – УЗ-изображение с применением линейного датчика в В-режиме. В левой МЖ определяются отграниченные участки «инфильтративно-воспалительной секвестрации» жировой ткани (указаны стрелками). Б – визуализируется линейная жидкостная структура (указана стрелками) на фоне жировой ткани, при дальнейшей прослеживании, имеющая связь с остаточной полостью после резекции («гнойный отрог»). В – УЗ-изображение с применением линейного датчика в режиме ЦДК. В левой МЖ определяется свищ, интимно прилегающий к ареоле и соску (1) и связанный с параареолярной воспалительной полостью с неоднородным содержимым (2) и усилением кровотока в прилежащей клетчатке. Г – УЗ-изображение аксиллярного л/у в режиме ЦДК. Отмечается равномерная толщина коркового слоя л/у без признаков ассиметричного утолщения и атипичного кровотока

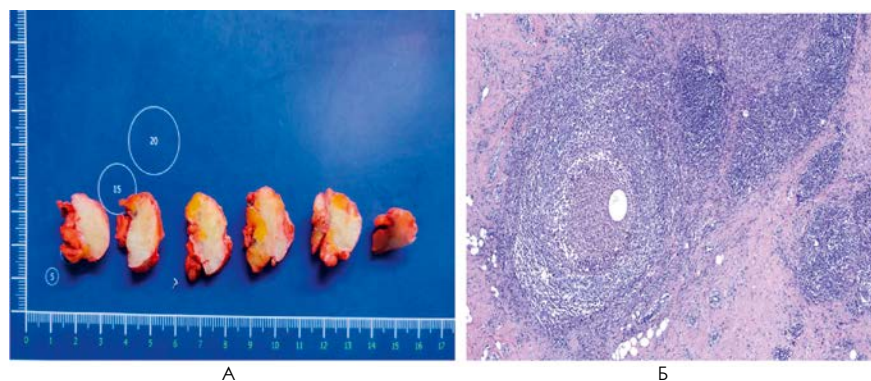


Рисунок 6. А – макропрепарат. На разрезе фрагмент ткани молочной железы представлен плотно-эластичной, волокнистой серой и жировой тканью. Б – микрофотография. Увеличение $\times 100$. Лимфоплазмочитарная инфильтрация стромы долек с образованием крупной эпителиоидно-клеточной гранулемы. Имеется нейтрофильная инфильтрация в центре гранулемы (нагноение)



Рисунок 7. А – внешний вид пациентки после комплексного лечения спустя 6 мес. Б – стрелкой указан послеоперационный рубец

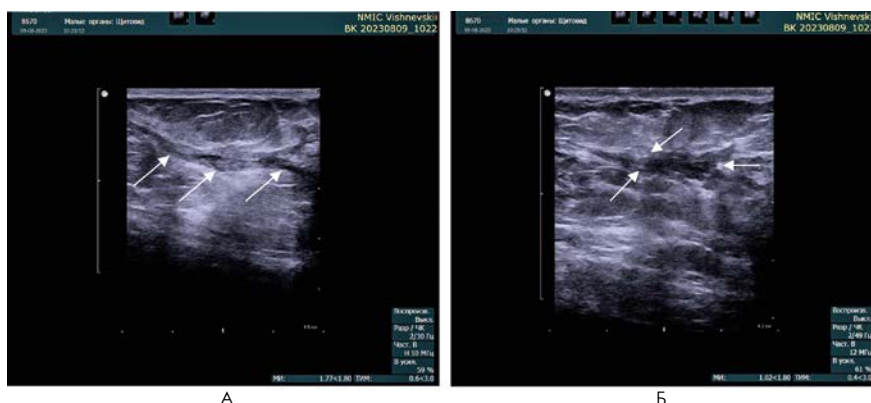


Рисунок 8. УЗ-изображение с применением линейного датчика в В-режиме. А – в левой МЖ определяется остаточная линейная зона неоднородного эхостроения с уплотненными контурами и шелевидным просветом (указана стрелками), прослеживаемым не на всем протяжении. Б – визуализируется участок изменений неоднородной эхоструктуры с неровными контурами с признаками фиброзной трансформации в пределах остаточной полости серомы в толще жировой ткани (указана стрелками)

Обсуждение

В представленном наблюдении у пациентки на протяжении 8 мес. выявленные признаки хронического воспалительного процесса, возникшего после несвоевременного этиотропного лечения острого мастита.

Для дифференциальной диагностики нелактационного хронического мастита и РМЖ пациентке выполнен комплекс обследования: МРТ и ПЭТ-КТ, в том числе и повторная морфологическая верификация. Необходимо отметить, что не все методы лучевых исследований одинаково специфичны для дифференциальной диагностики хронического НМ и РМЖ. Гипердиагностика при МРТ и ПЭТ определяется значительной схожестью результатов исследования при воспалительном и злокачественном процессе и не обладает должной точностью в трактовке полученных данных, в итоге индуцируя избыточные диагностические назначения, в том числе инвазивные. В связи с чем пациентка обратилась за консультацией в ИХВ.

Благодаря интерпретации результатов – анамнеза заболевания, status localis и методов инвазивной и неинвазивной диагностики (УЗИ) – установлен достоверный диагноз.

Оптимальный и единственный объем лечения при хроническом процессе: резекция молочной железы с последующим прецизионным физиотерапевтическим воздействием на послеоперационную рану, что позволило устранить заболевание.

УЗИ в корреляции с клиническими данными является наиболее оптимальным методом как диагностики, так и мониторинга эффективности и оценки распространенности патологического процесса в ходе комбинированного лечения пациенток с хроническим НМ.

Мультимодальный подход в решении такой проблемы, как хронический НМ, должен обеспечивать своевременность в постановке диагноза, минуя этап гипердиагностики и девиации алгоритма обследования с удлинением сроков до момента операции, и эффективность оперативного лечения у данной категории, учитывая основной фактор радикального иссечения патологически измененных тканей и важность физиотерапевтического компонента в послеоперационной реабилитации.

Заключение

Таким образом, описанный клинический случай представляет практический интерес для врачей всех специальностей, а именно онкологов, хирургов, гинекологов, терапевтов, в плане дифференциальной диагностики и последующей тактики лечения пациентов с воспалительным процессом в МЖ.

Список литературы / References

1. Закиров Р. Ф., Друшков Б. К., Пырклов В. А., Волков Д. Е., Измайлов А. Г. Диагностика и лечение больных галактофоритом как профилактика развития нелактационного мастита. ПМ. 2014. № 5 (81). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-bolnyh-galaktoforitom-kak-profilaktika-razvitiya-nelaktatsionnogo-mastita>

2. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. (утв. Минздравом России). 2021. <https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012021-h5083718/> (дата обращения: 11.05.2021). Clinical guidelines. Mammary cancer. (Approved by the Ministry of Health of Russia). 2021. <https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012021-h5083718/> (date accessed: 11.05.2021). (In Russ.).
3. Xu F, Li M, Li J, Jiang H. Diagnostic accuracy and prognostic value of three-dimensional electrical impedance tomography imaging in patients with breast cancer. Gland. Surg. 2021 Sep; 10 (9): 2673–2685. DOI: 10.21037/gs-21-348. PMID: 34733717; PMCID: PMC8514295
4. Morris E. A. Screening for breast cancer with MRI. Semin. Ultrasound CT MR. 2003; 24 (1): 45–54.
5. Серебрякова С. В., Труфанов Г. Е., Фокин В. А., Южно Е. А. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением в дифференциальной диагностике узловых образований. Визуализация в медицине. 2016; 1: 10–21.
6. Труфанов Г. Е., Рязанов В. В., Иванова Л. И. УЗИ в маммологии. Руководство для врачей. 2-е изд. СПб.: «Элби-СПб», 2009. 186 с., ил. Trufanov G. E., Ryazanov V. V., Ivanova L. I. Ultrasonography in mammology. Manual for physicians. 2nd ed. – SPb.: «Elby-Spb», 2009. – 186p., ill.
7. Scott DM. Inflammatory diseases of the breast. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022 Sep; 83:72–87. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.11.013. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34991976
8. Керимов Р. А. Материалы конгрессов и конференции (IV Российская онкологическая конференция. Москва. Диагностика рака молочной железы». <https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/05/36.php> Kerimov R. A. Materials of congresses and conference (IV Russian Oncological Conference. Moscow. Diagnostics of breast cancer). <https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/05/36.php>
9. Липатов К. В., Комарова Е. А., Насибов Б. Ш. Особенности течения, диагностики и хирургического лечения нелактационного мастита. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2016; (12): 25–30. Lipatov KV, Komarova EA, Nasibov BSh. Peculiarities of the course, diagnosis and surgical treatment of non-lactating mastitis. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova. 2016; (12): 25–30. (In Russ.).
10. Белоненко Г. А., Гринцов А. Г., Осипов А. Г., Пилыгин Г. Г., Луценко Ю. Г., Аксенова Е. Г., Аксенов А. А. Особенности диагностики и лечения воспалительных заболеваний молочных протоков. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2016; (11): 54–58. Belonenko GA, Grintsov AG, Osipov AG, Pilyugin GG, Lutsenko YuG, Aksеноva EG, Aksenov AA. Diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the mammary ducts. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova. 2016; (11): 54–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia20161154-58>
11. Проклова Л. В., Яницкая М. Ю., Ширяев Н. Д., Турбов И. А. Дифференцированный подход к хирургическому лечению нелактационного мастита у девочек подросткового возраста. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2008; 6. (3 [In Russ.]): 127 [In Russ.]: 133. – EDN JUTLWD. Proklova L. V., Yaniitskaya M. Yu, Shiryayev N. D., Turabov I. A. Differentiated approach to surgical treatment of non-lactation mastitis in adolescent girls. Bulletin of Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine. – 2008. – T. 6. – № 3–2. – C. 127–133. – EDN JUTLWD
12. Троиц Е. Б. Острые воспалительные заболевания молочных желез, актуальные вопросы диагностики и лечения / Е. Б. Троиц, М. Ю. Шерстнов // Педиатр. 2011; 2 (4) 99 [In Russ.]: 104. – EDN OWOEIR Troic. E. B. Acute inflammatory diseases of the mammary glands, current issues of diagnosis and treatment / E. B. Troic, M. Yu Sherstnov // Pediatr. – 2011. – T. 2, № 4. – C. 99–104. – EDN OWOEIR
13. Лекции по общей хирургии. Абсцесс (22). Приволжский исследовательский медицинский университет (бывш. НижГМА). 2018. Режим доступа: URL: <https://studfile.net/preview/6810250/> (дата обращения: 26.09.2023).

- Lectures on general surgery. Abscess [22]. Volga Region Research Medical University (formerly NizhGMA). 2018. Режим доступа: URL: <https://studfile.net/preview/6810250/> (26.09.2023).
14. Черная А. В., Рева А. В., Ульянова Р. Х., Шевкунов Л. Н., Криворотко П. В., Тятков С. А., Гарибян С. А., Данилов В. В., Петрова А. С., Жильцова Е. К., Крживицкий П. И., Смирнова В. О., Зайцев А. Н. Сложности дифференциальной диагностики идиопатического гранулематозного мастита методами визуализации с контрастированием. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020; 3 (3): 83–92. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2020-3-3-83-92>
Chernaya A. V., Reva A. V., Ulianova R. Kh., Shevkunov L. N., Krivorotko P. V., Tyatkov S. A., Gharibyan S. A., Danilov V. V., Petrova A. S., Zhiltsova E. K., Krzhivitskii P. I., Smirnova V. O., Zaitsev A. N. Difficulties of Differential Diagnostics of Idiopathic Granulomatous Mastitis with Contrast Enhanced Visualization Methods <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2020-3-3-83-92>
15. Заболотская Н. В., Заболотский В. С. Новые технологии в ультразвуковой маммографии. 1-е изд. М.: ООО «Фирма Стром», 2005. 240 с., ил.
Zabolotskaya N. V., Zabolotsky V. S. New technologies in ultrasound mammography. 1st edition – M.: Firma Strom Ltd., 2005–240 pp.: ill.
16. Серебрякова С. В., Труфанов Г. Е., Фокин В. А., Юхно Е. А. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением в дифференциальной диагностике узловых образований молочных желез. Трансляционная медицина. 2016; 3 (5): 82 (In Russ.). 94.– EDN YIACPP
Serebryakova S. V., Trufanov G. E., Fokin V. A., Yuhno E. A. Magnetic resonance tomography with contrast enhancement in differential diagnostics of nodular formations of mammary glands. *Translational Medicine*. – 2016. – T. 3, № 5. – С. 82–94. – EDN YIACPP
17. Гостищев В. К. Клиническая оперативная гнойная хирургия: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 448 с.
Gostishev V. K. Clinical operative purulent surgery: Manual for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2016.] 448с

Статья поступила / Received 20.03.24
Получена после рецензирования / Revised 23.04.24
Принята в печать / Accepted 05.05.24

Сведения об авторах

Германович Наталья Юрьевна, к.м.н. врач-хирург, онколог, отделения торакальной хирургии. ORCID 0000-0002-7857-275X
Щеголькова Татьяна Александровна, младший научный сотрудник отделения торакальной хирургии. ORCID 0000-0001-6564-8383
Мищенко Инна Михайловна, клинический ординатор. ORCID: 0000-0002-2115-4960
Жаворонкова Ольга Ивановна, к.м.н. старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики. ORCID 0000-0002-8598-8008
Рагузина Влада Юрьевна, младший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики. ORCID 0000-0002-1527-670X
Глотов Андрей Вячеславович, врач-патологоанатом. ORCID 0000-0002-6904-9318

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Германович Наталья Юрьевна. E-mail: Germanovichn@mail.ru

Для цитирования: Германович Н. Ю., Щеголькова Т. А., Мищенко И. М., Жаворонкова О. И., Рагузина В. Ю., Глотов А. В. Диагностика и особенности алгоритма лечения нелактационного хронического мастита на примере клинического случая. Медицинский алфавит. 2024; (17): 15–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-15-21>

About authors

Germanovich Natalya Yu., PhD Med, surgeon, oncologist at Dept of Thoracic Surgery. ORCID 0000-0002-7857-275X
Shchegolkova Tatyana A., junior researcher at Dept of Thoracic Surgery. ORCID 0000-0001-6564-8383X
Mishchenko Inna M., clinical resident. ORCID: 0000-0002-2115-4960
Zhavoronkova Olga I., PhD Med, senior researcher at Dept of Ultrasound Diagnostics. ORCID 0000-0002-8598-8008
Raguzina Vlada Yuryevna, junior researcher of the ultrasonic diagnostics department. ORCID 0000-0002-1527-670X
Glotov Andrey Vyacheslavovich, pathologist. ORCID 0000-0002-6904-9318

V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

Corresponding author: Germanovich Natalya Yu. E-mail: Germanovichn@mail.ru

For citation: Germanovich N. Y., Shchegolkova T. A., Mishchenko I. M., Zhavoronkova O. I., Raguzina V. Yu., Glotov A. V. Diagnosis and features of the treatment algorithm of non-lactational chronic mastitis on the example of a clinical case. *Medical alphabet*. 2024; (17): 15–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-15-21>



Оптимизация тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы в сложных диагностических ситуациях

А. Б. Альникин¹, О. И. Кит², М. А. Енгибарян², А. А. Демидова¹, А. Ю. Максимов²,
Н. Н. Тимошкина², А. А. Рогачев¹

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России»,
г. Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выделить наиболее информативные комбинации малых некодирующих молекул РНК (миРНК), сопряженные со злокачественными образованиями щитовидной железы (ЩЖ) у пациентов с узловыми образованиями при неопределенном заключении по материалам тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) и отсутствием генных мутаций.

Материалы и методы. В исследование включены 83 пациента с узловыми образованиями ЩЖ по результатам ультразвукового исследования с неопределенным цитологическим заключением по материалам ТАБ (III–V категории по классификации Bethesda) и отсутствием мутаций V600E гена BRAF, генов NRAS, HRAS, KRAS при молекулярно-генетическом исследовании аспирата. Методом ПЦР реального времени в аспирате определена экспрессионная активность миРНК. С помощью кластерного анализа выделены однородные группы миРНК, сопряженные со злокачественным поражением ЩЖ у пациентов.

Результаты. В клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, со злокачественным поражением сопряжено усиление экспрессионной активности миРНК-146b, -221, -222, -885-5p и снижение экспрессии миРНК-455-3p и миРНК-574-3p. Реципрокные изменения экспрессионной активности в парах миРНК-146b/миРНК-574-3p, миРНК-221/миРНК-455-3p, миРНК-222/миРНК-574-3p, миРНК-885-5p/миРНК-574-3p более информативны при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ, чем оценка экспрессии отдельных миРНК.

Вывод. При неопределенном цитологическом заключении по материалам ТАБ узловых образований ЩЖ (III–V категории по классификации Bethesda) и отрицательных результатах молекулярно-генетического исследования в отношении мутаций генов дальнейший диагностический поиск рекомендуется направить на определение экспрессии в аспирате миРНК-146b, -221, -222, -885-5p, -455-3p, -574-3p.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак щитовидной железы, тонкоигольная аспирационная биопсия, малые некодирующие молекулы РНК, молекулярно-генетические исследования, дифференциальная диагностика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimization of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodes in complex diagnostic situations

A. B. Alnikin, O. I. Kit, M. A. Engibaryan, A. A. Demidova, A. Yu. Maksimov,
N. N. Timoshkina, A. A. Rogachev

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. To identify the most informative combinations of small non-coding RNA molecules (miRNA) associated with malignant tumors of the thyroid gland (TG) in patients with nodular formations with an uncertain conclusion based on fine needle aspiration biopsy (FNA) and the absence of gene mutations.

Materials and methods. The study included 83 patients with thyroid nodules according to the results of ultrasound examination with an indefinite cytological conclusion based on FAB materials (category III–V according to the Bethesda classification) and the absence of V600E mutations in the BRAF gene, NRAS, HRAS, KRAS genes in the molecular genetic study of the aspirate. Expression activity of miRNA was determined by real-time PCR in aspirate. Using cluster analysis, homogeneous groups of miRNAs associated with malignant thyroid lesions in patients were identified.

Results. In the cells of thyroid nodules obtained during FNA, malignant lesions are associated with an increase in the expression activity of miRNA-146b, -221, -222, -885-5p and a decrease in the expression of miRNA-455-3p and miRNA-574-3p. Reciprocal changes in expression activity in pairs miRNA-146b/miRNA-574-3p, miRNA-221/miRNA-455-3p, miRNA-222/miRNA-574-3p, miRNA-885-5p/miRNA-574-3p are more informative when differential diagnosis of benign and malignant thyroid formations than assessing the expression of individual miRNAs.

Conclusion. With an uncertain cytological conclusion based on the FAB data of thyroid nodules (categories III–V according to the Bethesda classification) and negative results of a molecular genetic study regarding gene mutations, it is recommended to direct further diagnostic search in determining the expression in the aspirate of miRNA-146b, -221, -222, -885-5p, -455-3p, -574-3p.

KEYWORDS: thyroid cancer, fine needle aspiration biopsy, small non-coding RNA molecules, molecular genetic studies, differential diagnosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflicts of interests.

Основной целью обследования пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы (ЩЖ) является исключение злокачественных опухолей. Тонкоигольная

аспираторная биопсия (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием биоптата представляет собой один из наиболее чувствительных и специфичных методов

для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ [1]. По данным Ohori N. P. с соавт., от 35 до 45 % ТАБ ЩЖ остаются безрезультатными, что объясняется неясной цитологической картиной (категории III–V по классификации Bethesda) [2]. Неопределенность результатов цитологической диагностики обуславливает сложности в выборе тактики ведения пациентов.

Для оптимизации дифференциальной диагностики в цитологическом материале дополнительно проводят генетические исследования по выявлению мутаций генов BRAF V600E, HMGA2, NRAS, HRAS, KRAS, хромосомных перестроек RET/PTC и PAX8/PPARG с помощью разработанных коммерческих диагностических панелей [3]. Однако отсутствие мутаций и хромосомных перестроек не исключают наличия рака ЩЖ у пациентов [3]. Последующее хирургическое вмешательство с гистологическим исследованием операционных образцов ткани является основным инструментом для проведения дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными заболеваниями, определения гистологического типа рака ЩЖ [4].

Среди молекулярных маркеров оценка экспрессии и концентрации микроРНК (миРНК) является перспективной ввиду стабильности молекул в биологической среде [5]. Экспрессия миРНК изменяется при раке ЩЖ в зависимости от гистологического типа опухоли [6]. Идентификация и валидация панели миРНК имеет высокую практическую значимость для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узлов ЩЖ у пациентов в сложных диагностических ситуациях [7]. Комбинация одновременного определения в аспирате ЩЖ мутаций генов и концентрации опухолевоспецифичных для ЩЖ миРНК успешно осуществляется в мировой клинической практике с помощью совмещенных панелей ThyGenX и ThyraMIR [8, 9]. Однако по-прежнему актуальным является выявление наиболее информативных кластеров из большого количества миРНК, наиболее специфичных для злокачественных образований ЩЖ, когда все остальные дооперационные методы диагностики не дают четкого диагностического заключения о природе поражения железы.

Целью работы явилось выделить наиболее информативные комбинации миРНК, сопряженные со злокачественными образованиями ЩЖ у пациентов с узловыми образованиями при неопределенном заключении по материалам ТАБ и отсутствием генных мутаций.

Материалы и методы

В исследование включены 83 пациента (22 мужчины со средним возрастом $49,2 \pm 3,4$ года и 61 женщина со средним возрастом $45,9 \pm 4,2$ года) с узловыми образованиями ЩЖ.

Критерии включения больных в исследование: узловые образования ЩЖ по результатам ультразвукового исследования; неопределенное цитологическое заключение по материалам ТАБ (III–V категория по классификации Bethesda); отсутствие мутаций V600E гена BRAF, а также генов NRAS, HRAS, KRAS при молекулярно-генетическом

исследовании аспирата; последующее хирургическое лечение с гистологическим исследованием операционных образцов ткани ЩЖ.

Критерии исключения: специфическое противоопухолевое лечение, онкологические заболевания иной локализации.

Ультразвуковое исследование ЩЖ осуществляли на аппарате Minifocus 1402 фирмы «BK Medical» (Дания) датчиком, работающим с частотой 12 МГц.

При тонкоигольной аспирационной биопсии использовали одноразовые иглы 21G (длина 5 см) и иглы 20G (длина 10 см) в зависимости от глубины залегания узла. Цитологический материал на стекле высушивали естественным образом и окрашивали по Майн-Грюнвальду-Гимзе, а далее исследовали с помощью световой микроскопии.

Заключение об отсутствии мутаций V600E гена BRAF, а также генов NRAS, HRAS, KRAS, хромосомных перестроек RET/PTC и PAX8/PPARG формировали по итогам молекулярно-генетического исследования аспирата методом обратной гибридизации продуктов мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью диагностической панели ThyGenX TEST (Interpace Diagnostic, США).

Тотальную микроРНК выделяли из аспирата, полученного при ТАБ ЩЖ, с помощью набора реагентов PureLink RNA Mini Kit (Thermo Scientific, США). Общую концентрацию и оценку качества выделенной РНК проводили на спектрофотометре NanoDrop 2000C (Thermo Scientific, США).

При дальнейшем гистологическом исследовании операционных образцов ткани у 17 больных была диагностирована папиллярная карцинома ЩЖ, у 9 – фолликулярный вариант папиллярной карциномы ЩЖ, у 5 – фолликулярная карцинома ЩЖ и у 52 пациентов – доброкачественные образования ЩЖ (у 50 пациентов фолликулярная аденома и у 2 – оксифильная аденома). В результате 31 больной составила группу со злокачественными образованиями ЩЖ и 52 пациента с доброкачественными узлами ЩЖ. Гистологическое исследование операционных образцов расценивали как золотой стандарт диагностики, с которым сравнивали результаты оценки экспрессии миРНК в цитологическом материале до операции. То есть проводили ретроспективный анализ результатов молекулярных исследований после получения гистологического заключения относительно операционных образцов ткани.

С целью предварительного начального профайлинга опухоль-ассоциированных миРНК для ЩЖ были приготовлены так называемые пулы. Из 52 образцов РНК, полученных из доброкачественных узлов ЩЖ, смешанных в эквимольных количествах, готовили пул «доброкачественных узлов ЩЖ». Аналогично объединяли РНК в пул «злокачественные узлы» от 31 больного.

В полученных пулах РНК на первом этапе методом ПЦР реального времени оценивали экспрессию 170 миРНК с помощью диагностической панели ПЦР miRCURY LNA miRNA (QIAGEN Sciences LLC, США).

Далее оценка концентрации миРНК с наиболее выраженными изменениями по результатам исследования в двух пулах исследовалась в цитологическом материале, полученном при ТАБ, отдельно в 83 образцах методом dCt.

Таблица 1
Экспрессия миРНК в образцах доброкачественных и злокачественных узлов ЩЖ. Нормализация относительно референсной miR-7a

миРНК	Доброкачественные опухоли, Ме [25–75]	Злокачественные опухоли, Ме [25–75]	p
7–2–3p	1,07 [0,9–1,17]	0,48 [0,39–1,03]	0,012
30d	0,89 [0,75–1,04]	0,46 [0,28–0,57]	0,034
139–5p	1,23 [1,04–1,45]	3,95 [3,44–4,31]	<0,001
145–5p	1,17 [1,01–1,32]	4,10 [3,63–5,06]	<0,001
146b	0,82 [0,72–0,91]	9,56 [8,54–10,16]	<0,001
148b–3p	1,70 [1,4–1,97]	5,29 [4,73–5,68]	<0,001
155	1,62 [1,34–1,94]	8,39 [7,39–9,44]	<0,001
182	1,34 [1,01–1,51]	3,54 [2,62–3,97]	0,004
183	1,33 [1,04–1,48]	3,31 [3,07–3,74]	0,008
199a–5p	1,26 [1,03–1,4]	0,72 [0,23–1,32]	0,002
199a–3p	1,06 [0,82–1,62]	0,81 [0,68–0,9]	0,009
187	1,29 [1,15–1,45]	5,63 [4,81–6,28]	<0,001
197	1,72 [1,36–2,26]	5,08 [4,07–6,09]	<0,001
221	1,47 [1,26–1,73]	11,35 [10,38–12,09]	<0,001
222	1,52 [1,4–1,69]	15,07 [13,81–16,46]	<0,001
224	1,76 [1,42–2,11]	6,38 [5,68–6,88]	<0,001
455–3p	1,17 [0,98–1,36]	0,47 [0,42–0,64]	0,003
455–5p	1,18 [1,1–1,45]	0,69 [0,6–0,81]	0,005
484	0,95 [0,78–1,15]	2,90 [2,06–3,22]	<0,001
542–5p	1,22 [1,02–1,43]	0,54 [0,33–0,86]	0,006
574–3p	1,32 [1,05–1,7]	0,16 [0,14–0,2]	<0,001
885–5p	1,32 [1,16–1,48]	22,87 [20,74–23,44]	<0,001

Примечание: Ме – медиана, [25–75] – межквартильный диапазон.

Таблица 2
Кратность изменения экспрессии миРНК в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, у пациентов при злокачественном поражении по отношению к доброкачественному поражению железы

миРНК	dCt _ж /dCt _{до}	p
7–2–3p	0,7	0,012
30d	0,5	0,034
139–5p	3,1	<0,001
145–5p	3,6	<0,001
146b	11,3	<0,001
148b–3p	3,2	<0,001
155	5,2	<0,001
182	2,6	0,004
183	2,6	0,008
199a–5p	0,7	0,002
199a–3p	0,7	0,009
187	4,3	<0,001
197	2,9	<0,001
221	7,6	<0,001
222	9,9	<0,001
224	3,6	<0,001
455–3p	0,4	0,003
455–5p	0,6	0,005
484	2,8	<0,001
542–5p	0,5	0,006
574–3p	0,1	<0,001
885–5p	17,2	<0,001

В качестве референсной молекулы по данным компании «Exiqon» использовали миРНК-7a (Let-7a): $(dCt = 2^{(Ct_{миРНК-X} - Ct_{миРНК-7a})})$. Для оценки экспрессии миРНК в цитологических образцах использовали набор компании «Альгимед-Техно» (Беларусь).

На заключительном этапе проводили сравнительный анализ экспрессии миРНК в клетках узловых злокачественных и доброкачественных образований ЩЖ. С помощью кластерного анализа выделяли кластеры, наиболее значимые для проведения дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными образованиями ЩЖ.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью модулей описательной статистики и кластерного анализа Statistica 12.0 (StatSoft, США) и ROC-анализа программы MedCalc (Software Ltd, США).

Результаты и обсуждение

Существуют убедительные доказательства участия миРНК в канцерогенезе, включая дифференцировку, пролиферацию и апоптоз. миРНК могут функционировать либо как опухолевые супрессоры, либо как онкогены и имеют тканеспецифический паттерн экспрессии при различных онкологических заболеваниях [10].

На начальном этапе исследования при сравнительном анализе экспрессии 170 миРНК в двух пулах с помощью панели «Exiqon» наиболее выраженные изменения были обнаружены для 22 миРНК: миРНК-7-2-3p, -30d, -139-5p, -145-5p, -146b, -148b-3p, -155, -182, -183, -199a-5p, -199a-3p, -187, -197, -221, -222, -224, -455-3p, -455-5p, -484-542-5p, -574-3p, -885-5p.

В последующем анализ экспрессии 22 молекул проводили в 83 образцах доброкачественных и злокачественных узлов ЩЖ пациентов. Величины медианы и межквартильного диапазона концентрации миРНК в образцах представлены в таблице 1.

Относительные величины экспрессии или кратность изменения экспрессии миРНК в клетках злокачественных опухолей по отношению к аналогичному показателю в доброкачественных опухолях, представленные в таблице 2, позволили определить направленность сдвигов изучаемых показателей при их сравнительном анализе.

По результатам сравнительного анализа в опухолевых образцах злокачественных образований ЩЖ экспрессия миРНК-139-5p, -145-5p, -146b, -148b-3p, -155, -182, -183, -187, -197, -221, -222, -224, -484, -885-5p по отношению к аналогичной величине в доброкачественных узлах ЩЖ статистически значимо повышалась ($p < 0,05$), а экспрессия миРНК-7-2-3p, -30d, -182, -183, -199a-5p, -199a-3p, -455-3p, -455-5p, -542-5p снижалась ($p < 0,05$).

Использование кластерного анализа для классификации молекулярных маркеров позволило выделить два кластера из комплекса изучаемых миРНК, максимально отличных друг от друга. Элементы, входящие в один кластер максимально схожи. Евклидово расстояние между объектами позволяет выделить среди элементов одного и того же кластера показатели с наибольшей однородностью. Чем выше евклидово расстояние, тем разнороднее

объекты, и чем ниже, тем они более однородные. Среди первого кластера миРНК наиболее однородны и близки друг к другу по системообразующим свойствам четыре миРНК: миРНК-146b, -221, -222, -885-5p. Именно эти четыре миРНК первого кластера (миРНК с повышенной экспрессией в ткани узла ЩЖ при злокачественном процессе) в большей мере презентуют группировку маркеров. Среди миРНК второго кластера миРНК-455-3p и миРНК-574-3p имели наиболее выраженную самостоятельность, выполняли роль доминирующего компонента и наилучшим образом характеризовали кластер миРНК, экспрессия которых снижалась в ткани железы при злокачественном процессе.

ROC-анализ позволил определить разделительную точку cut-off с целью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей ЩЖ по показателю концентрации отдельных миРНК в цитологическом материале, полученном при ТАБ. По величине площади под ROC кривой (AUC) сравнивали диагностическую информативность определения концентрации каждой молекулы по отдельности (табл. 3).

Информативность оценки экспрессии миРНК в клетках злокачественных опухолей, полученных при ТАБ, по отношению к аналогичному показателю в доброкачественных опухолях при дифференциальной диагностике изменялась в следующем порядке: миРНК-221 > миРНК-146b > миРНК-885-5p > миРНК-455-3p > миРНК-574-3p > миРНК-222.

Поиск оптимальных соотношений миРНК с реципрокными изменениями уровней экспрессии при злокачественном процессе для повышения информативности при проведении дифференциальной диагностики проводили путем анализа евклидова расстояния между величинами экспрессии различных миРНК в цитологическом материале. Реципрокными считали изменения экспрессии одной миРНК из пары выше разделительного уровня, а другой миРНК ниже точки cut-off. По результатам анализа были выделены следующие пары миРНК с наибольшей реципрокностью: миРНК-146b/миРНК-574-3p (евклидово расстояние 19,2); миРНК-221/миРНК-455-3p (евклидово расстояние 18,0); миРНК-222/миРНК-574-3p (евклидово расстояние 17,3); миРНК-885-5p/миРНК-574-3p (евклидово расстояние 21,2).

Диагностическая чувствительность выявления больных со злокачественной опухолью ЩЖ при неопределенной цитологии по материалам ТАБ в случае, если экспрессия миРНК-146b в цитологическом материале превышала 1,17, а экспрессия миРНК-574-3p была ниже 0,26, составила 93,75 %, а специфичность 98,04 % (рис.). Площадь под кривой ROC имела высокое значение $0,954 \pm 0,029$ (доверительный интервал 95 % $0,884-0,988$, $p < 0,001$).

Оценка реципрокной дисрегуляции экспрессии миРНК в клетках при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ при III–V категории по классификации Bethesda сопровождалась повышением информативности по сравнению с анализом экспрессии отдельных миРНК.

Таблица 3

Показатели площади под ROC-кривой для оценки экспрессии миРНК в цитологическом материале при дифференциальной диагностике между доброкачественными и злокачественными образованиями ЩЖ

миРНК	cut-off	AUC	p
миРНК-146b	>1,17	$0,876 \pm 0,0474$	<0,0001
миРНК-221	>2,06	$0,877 \pm 0,041$	<0,0001
миРНК-222	>12,6	$0,742 \pm 0,062$	<0,001
миРНК-885-5p	>1,75	$0,834 \pm 0,0511$	<0,0001
миРНК-455-3p	<0,51	$0,793 \pm 0,052$	<0,0001
миРНК-574-3p	<0,26	$0,776 \pm 0,054$	<0,001

Примечание: cut-off – дифференциально-разделительная точка; AUC – площадь под ROC-кривой.

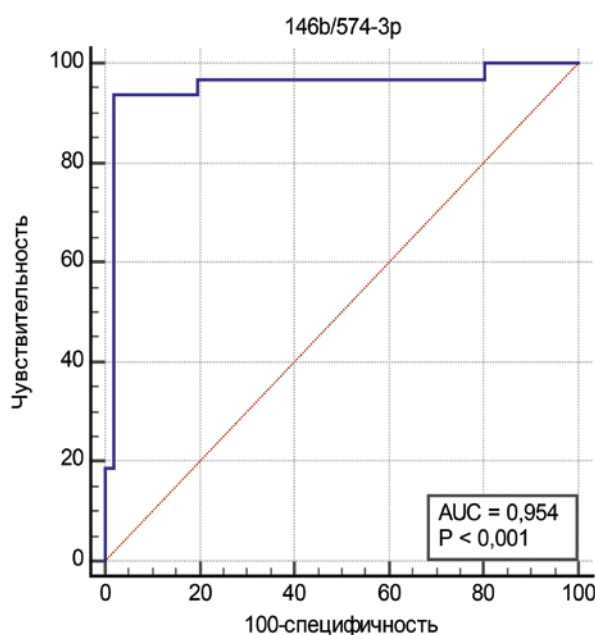


Рисунок. ROC-кривая и опорная диагональная линия (отмечена пунктиром) соотношения величин чувствительности и специфичности разделения пациентов со злокачественными и доброкачественными образованиями ЩЖ при реципрокном изменении концентрации миРНК-146b и миРНК-574-3p в цитологическом материале узлов ЩЖ

При неопределенной цитологии по ТАБ и отрицательных результатах в отношении мутаций генов при молекулярно-генетическом исследовании оптимизация дифференциальной диагностики у больных с узловыми образованиями ЩЖ видится в оценке экспрессии дополнительных молекулярных маркеров, в частности миРНК. В работе выявлены миРНК, экспрессия которых по отдельности, а также при совместном учете экспрессионной активности реципрокных пар молекул позволяет повысить эффективность ТАБ в сложной диагностической ситуации. Повышение экспрессии миРНК-146b, -221, -222, -885-5p и снижение активности миРНК-455-3p и миРНК-574-3p в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, относительно установленных разделительных уровней позволяет с высокой информативностью сформировать заключение в пользу злокачественного процесса с дальнейшим выстраиванием стратегии лечебных мероприятий, принятых при раке ЩЖ.

Выводы

1. При неопределенном цитологическом заключении по материалам ТАБ узловых образований ЩЖ (III–V категории по классификации Bethesda) и отрицательных результатах молекулярно-генетического исследования в отношении мутаций генов дальнейший диагностический поиск рекомендуется направить на определение в клетках аспирата экспрессии миРНК-146b, -221, -222, -885-3р, -455-3р, -574-3р.
2. Со злокачественным поражением сопряжено усиление в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, экспрессионной активности миРНК-146b, -221, -222, -885-3р и снижение экспрессии миРНК-455-3р и миРНК-574-3р.
3. Реципрокные изменения экспрессии в клетках аспирата в парах миРНК-146b/миРНК-574-3р, миРНК-221/миРНК-455-3р, миРНК-222/миРНК-574-3р, миРНК-885-3р/миРНК-574-3р более информативны при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ, чем оценка экспрессии отдельных миРНК.
4. Диагностическая чувствительность выявления больных со злокачественной опухолью ЩЖ при неопределенной цитологии по материалам ТАБ в случае, если экспрессия миРНК-146b в цитологическом материале превышает 1,17, а экспрессия миРНК-574-3р ниже 0,26, составляет 93,75%, а специфичность 98,04%.

Список литературы / References

1. Бельцевич Д. Г., Мудунов А. М., Ванушко В. Э., Румянцев П. О., Мельниченко Г. А., Кузнецов Н. С. с соавт. Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2020; 22 (4): 30–44. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200507
2. Belcevic D. G., Mudunov A. M., Vanushko V. E., Romyancev P. O., Mel'nichenko G. A., Kuznetsov N. S. et al. Differentiated thyroid cancer. Clinical guidelines. Sovremennaya onkologiya (Modern Oncology). 2020; 22 (4): 30–44. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200507
3. Otori N. P., Schoedel K. E. Variability in the atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: sources and recommendations. Acta Cytol. 2011; 55 (6): 492–498. DOI: https://doi.org/10.1159/000334218
4. Михайлова А. А., Шестаков А. В., Чубакова К. А., Колоколова Е. В., Елисеев В. Ю., Костяева М. Я. и др. Современные концепции молекулярного патогенеза рака щитовидной железы. Успехи молекулярной онкологии. 2021; 8 (2): 8–22. DOI: 10.17650/2313-805X2021-8-2-8-22

5. Mihajlova A. A., Shestakov A. V., Chubakova K. A., Kolokolova E. V., Eliseev V. Yu., Kostyaeva M. Ya. et al. Modern concepts of molecular pathogenesis of thyroid cancer. Uspekhi molekulyarnoy onkologii (Advances in molecular oncology). 2021; 8 (2): 8–22. DOI: 10.17650/2313-805X2021-8-2-8-22
6. Качко В. А., Семкина Г. В., Платонова Н. М., Ванушко В. Э., Абросимов А. Ю. Диагностика новообразований щитовидной железы. Эндокринная хирургия. 2018; 12 (3): 109–127. DOI: https://doi.org/10.14341/serg9977
7. Kachko V. A., Semkina G. V., Platonova N. M., Vanushko V. E., Abrosimov A. Yu. Diagnosis of neoplasms of the thyroid gland. Endocrine surgery (Endokrin-naya hirurgiya). 2018; 12 (3): 109–127. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.14341/serg9977
8. Семина Е. В., Рысенкова К. Д., Трояновский К. Э., Шмакова А. А., Рубина К. А. МикроРНК в онкологии: от механизмов регуляции экспрессии генов до перепрограммирования метастатической ниши. Биохимия. 2021; 86 (5): 672–688. DOI: 10.31857/S0320972521050055
9. Semina E. V., Rysenkova K. D., Troyanovskij K. E., Shmakova A. A., Rubina K. A. MicroRNA in oncology: from mechanisms of gene expression regulation to reprogramming of the metastatic niche. Biohimiya (Biochemistry). 2021; 86 (5): 672–688. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0320972521050055
10. Сердюкова О. С., Титов С. Е., Малахина Е. С., Рымар О. Д. МикроРНК – перспективные молекулярные маркеры обнаружения рака в узлах щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2018; 14 (3): 140–148. https://doi.org/10.14341/ke9774
11. Serdyukova O. S., Titov S. E., Malahina E. S., Rymar O. D. MicroRNAs are promising molecular markers for detecting cancer in thyroid nodules. Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya (Clinical and experimental thyroidology). 2018; 14 (3): 140–148. (In Russ.). https://doi.org/10.14341/ke9774
12. Pishkari S., Paryan M., Hashemi M., Baldini E., Mohammadi-Yeganeh S. The role of microRNAs in different types of thyroid carcinoma: a comprehensive analysis to find new miRNA supplementary therapies. J Endocrinol Invest. 2018; 41 (3): 269–283. DOI: 10.1007/s40618-017-0735-6
13. Титов С. Е., Иванов М. К., Цивликова Е. В., Ганжа М. С., Малахина Е. С., Малеко А. В. и др. Анализ относительной экспрессии гена HMG2 и онкогенной микроРНК-221 в цитологических препаратах, полученных при тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы. Успехи молекулярной онкологии. 2017; 4: 24–31. DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-4-24-31
14. Titov S. E., Ivanov M. K., Civilikova E. V., Ganzha M. S., Malahina E. S., Maleko A. V. et al. Analysis of the relative expression of the HMG2 gene and oncogenic microRNA-221 in cytological preparations obtained by fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Uspekhi molekulyarnoy onkologii (Advances in molecular oncology). 2017; 4: 24–31. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-4-24-31
15. Князева М. С., Забегина Л. М., Сидина Е. И., Карицкий А. А., Цылина Е. В., Артемьева А. С. и др. Особенности профиля экспрессии микроРНК ткани анапластического рака щитовидной железы. Вопросы онкологии. 2021; 67 (1): 70–76. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-1-70-76
16. Knyazeva M. S., Zabegina L. M., Sidina E. I., Karickij A. A., Cyrlina E. V., Artem'eva A. S. et al. Peculiarities of microRNA expression profile in anaplastic thyroid cancer tissue. Issues of oncology (Voprosy onkologii). 2021; 67 (1): 70–76. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-1-70-76
17. Брага Э. А., Пронина И. В., Филиппова Е. А., Бурденный А. М., Лукина С. С., Логинов В. И., Кушлинский Д. Н. и др. Функциональная и клиническая значимость метилирования и экспрессии группы генов микроРНК в опухолях больших метастатическим раком яичников. Клиническая лабораторная диагностика. 2023; 68 (1): 56–64. https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-1-56-64
18. Braga E. A., Pronina I. V., Filippova E. A., Burdennyy A. M., Lukina S. S., Loginov V. I., Kushlinsky D. N. et al. Klinicheskaya laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2023; 68 (1): 56–64. (In Russ.). https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-1-56-64

Статья поступила / Received 04.12.23

Получена после рецензирования / Revised 11.03.24

Принята в печать / Accepted 10.04.24

Сведения об авторах

Альникин Александр Борисович, к.м.н., главный врач клиники¹.
E-mail: alnikin_ab@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-6853-766X

Кит Олег Иванович, д.м.н., академик РАН, генеральный директор².
E-mail: onko-sekretar@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3061-6108

Енгибарян Марина Александровна, д.м.н., проф., заведующая отделением опухолей головы и шеи². E-mail: mioi@list.ru. ORCID: 0000-0001-7293-2358

Демидова Александра Александровна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской физики, математики и информационных технологий¹.
E-mail: alald@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-3545-9359

Максимов Алексей Юрьевич, д.м.н., проф., заместитель генерального директора². E-mail: aleksei.maxim0w@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1397-837X

Тимошкина Наталья Николаевна, к.м.н., зав. лабораторией молекулярной онкологии². E-mail: n_timoshkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6358-7361

Рогачев Артем Андреевич, врач-хирург хирургического отделения¹.
E-mail: artem.rogachev.92.92@mail.ru. ORCID: 0009-0006-0881-5732

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения России», г. Ростов-на-Дону, Россия

Автор для переписки: Демидова Александра Александровна. E-mail: alald@inbox.ru

About authors

Alnikin Alexandr B., PhD Med, chief physician of the clinic¹.
E-mail: alnikin_ab@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-6853-766X

Kit Oleg I., DM Sci (habil.), Academician of the Russian Academy of Sciences, general director². E-mail: onko-sekretar@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3061-6108

Engibaryan Marina A., DM Sci (habil.), Professor, head of Dept of Head and Neck Tumours². E-mail: mioi@list.ru. ORCID: 0000-0001-7293-2358

Demidova Alexandra A., DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Medical Physics, Mathematics and Information Technology¹.
E-mail: alald@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-3545-9359

Maksimov Alexey Yu., DM Sci (habil.), professor, deputy general director².
E-mail: aleksei.maxim0w@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1397-837X

Timoshkina Natalia N., PhD Med, Head, laboratory of Molecular oncology².
E-mail: n_timoshkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6358-7361

Rogachev Artem A., surgeon at Surgical Dept¹. E-mail: artem.rogachev.92.92@mail.ru. ORCID: 0009-0006-0881-5732

¹ Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

² Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia», Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Demidova Alexandra A. E-mail: alald@inbox.ru

Для цитирования: Альникин А. Б., Кит О. И., Енгибарян М. А., Демидова А. А., Максимов А. Ю., Тимошкина Н. Н., Рогачев А. А. Оптимизация тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы в сложных диагностических ситуациях. Медицинский алфавит. 2024; (17): 22–26. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-22-26

For citation: Alnikin A. B., Kit O. I., Engibaryan M. A., Demidova A. A., Maksimov A. Yu., Timoshkina N. N., Rogachev A. A. Optimization of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodes in complex diagnostic situations. Medical alphabet. 2024; (17): 22–26. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-22-26



Анализ взаимосвязи показателей заболеваемости раком легкого и компонентов, загрязняющих атмосферный воздух в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре

А. А. Мордовский^{1,2}, А. М. Парсаданян^{1,2}, А. А. Аксарин^{1,2}, П. П. Троян¹,
А. И. Пахтусов², Ю. С. Кириллова³

¹ БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут, Россия

² БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия

³ Публичное акционерное общество «Сургутнефтегаз», г. Сургут, Россия

РЕЗЮМЕ

За 20 лет исследуемого периода в Югре наблюдается рост стандартизованного показателя заболеваемости раком легкого. Риск развития рака легких тесно связан с факторами внешней среды, главными из которых являются: табакокурение и загрязнение атмосферного воздуха канцерогенами. Нами были изучены среднегодовые концентрации загрязняющих атмосферный воздух веществ и стандартизованные показатели заболеваемости раком легкого у женщин и мужчин на территориях округа. В результате проведенного кросс-корреляционного анализа было получено, что отсроченная взаимосвязь заболеваемости раком легкого и среднегодовых концентраций формальдегида в атмосферном воздухе у мужчин и женщин проявляется спустя 10–16 лет воздействия, фенола спустя 13–17 лет после воздействия, диоксида азота спустя 14–15 лет после воздействия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак легкого, заболеваемость, смертность, загрязнение атмосферного воздуха, корреляционный анализ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

Analysis of the relationship between lung cancer incidence rates and components polluting atmospheric air in the Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra

A. A. Mordovskii^{1,2}, A. M. Parsadanyan^{1,2}, A. A. Aksarin^{1,2}, P. P. Troyan¹, A. I. Pakhtusov², Y. S. Kirillova³

¹ Regional Oncology Dispensary, Surgut, Russia

² Surgut State University, Surgut, Russia

³ "Surgutneftegas," Public Joint Stock Company, Surgut, Russia

SUMMARY

Over the 20 years of the study period in Ugra there has been an increase in the standardized lung cancer incidence rate for 20 years of the study period in Ugra there is an increase in the standardized lung cancer incidence rate. The risk of lung cancer development is closely related to environmental factors, the main of which are: tobacco smoking and air pollution with carcinogens. We studied average annual concentrations of atmospheric air pollutants and standardized incidence rates of lung cancer in men and women in the territories of the county. As a result of cross-correlation analysis it was obtained that delayed correlation of lung cancer morbidity and average annual concentrations of formaldehyde in atmospheric air in men and women is manifested after 10–16 years of exposure; phenol after 13–17 years after exposure; nitrogen dioxide after 14–15 years after exposure.

KEYWORDS: lung cancer, morbidity, mortality, air pollution, correlation analysis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflict of interest.

Введение

Рак легкого (РЛ) является одной из самых частых причин заболеваемости и смертности среди всех видов злокачественных новообразований (ЗНО). В мире за 2020 г. было зарегистрировано более 2,2 млн новых случаев заболевших и 1,8 млн случаев смертей от этого заболевания [1].

РЛ характеризуется высокой одногодичной летальностью (48,8%) и низкими показателями 5-летней выживаемости, тесно связанных с клинической стадией заболевания: IA – 82%, IB – 66%, IIA – 60%, IIB – 53%, IIIA – 36%, IIIB – 26%, IIIC – 13%, IVA – 10%, IVB – 0% [2, 3].

В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре за последние два десятилетия наблюдается рост показателей заболеваемости РЛ в динамике, превышающих общероссийские данные (27,5 против 20,3 на 100000 нас. – 2020 г.) [2, 4, 5]. ЗНО легких этиологически ассоциированы не только с индивидуальными эндогенными, но и широко известными экзогенными факторами риска, главными из которых являются табакокурение и загрязнение атмосферного воздуха канцерогенными веществами [6].

Вклад табакокурения в риск развития РЛ, несомненно, высок как для мужчин, так и для женщин. Относительный

риск развития РЛ для мужчин и женщин составил 25,8 (16,2–40,9) и 1,6 (0,5–5,8) соответственно, при том что распространенность табакокурения среди женщин значительно ниже [7].

По данным авторов, хорошо известна взаимосвязь гистологических типов рака легкого, ассоциированных с табакокурением, преимущественно плоскоклеточного рака, частота которого в последние годы несколько снижается из-за принятых противотабачных мер [8, 9].

На фоне снижения распространенности табакокурения среди взрослого населения значимую роль в онкогенезе рака легкого могут играть и другие факторы, в частности экологические. Экспозиции канцерогенных веществ и внешних факторов на организм человека отвечают от 5 до 15% случаев рака легкого [10, 11].

Загрязнение атмосферного воздуха канцерогенами связано как с деятельностью человека (механические, физические, химические, биологические факторы), так и с природными особенностями среды обитания [4, 12].

В результате сжигания горючих материалов в промышленности, системах отопления, тепловых электростанциях и многих видах транспорта в атмосферный воздух попадает большое количество загрязняющих веществ (полиароматические углеводороды, формальдегид, сажа, оксиды азота, оксиды серы, фенол, бензол и т.д.), многие из которых влияют на риск возникновения рака легкого [6, 13, 14].

Устойчивый рост промышленности в Югре привел к значительному увеличению воздействия на окружающую среду, особенно в отношении атмосферного воздуха. Основными источниками техногенного загрязнения являются аварии на нефтепромыслах, нефтепроводах, продукты сгорания в котельных и технологических печах, факельные системы нефтяных предприятий и др. [15].

Результаты многолетнего эпидемиологического и экологического мониторинга показателей загрязнения атмосферного воздуха в городах Югры показали повышенную ПДК_{сс} (предельно допустимая концентрация среднесуточная) формальдегида, фенола, диоксида азота и бензпирена [4].

Среди вышеперечисленных химических канцерогенов, загрязняющих атмосферный воздух в округе, наиболее часто наблюдалось значительное повышение средних годовых концентраций формальдегида, что связано как с промышленной, так и природной спецификой округа, представляющего особый интерес в отношении территориального фактора риска рака легкого.

Формальдегид является достаточно распространенным загрязнителем атмосферного воздуха, образуется вследствие деятельности человека, в результате естественных природных процессов, в процессе фотохимических реакций природного метана в атмосфере, выделяется из болот, которые занимают более тридцати процентов площади всех земель Ханты-Мансийского автономного округа [16, 17].

Согласно действующим в настоящее время гигиеническим нормативам Российской Федерации, содержание ПДК_{сс} формальдегида на уровне 0,01 мг/м³ обеспечивает отсутствие для человека недопустимого риска как в отношении возникновения канцерогенных эффектов, так и других нарушений здоровья.

Ряд исследований, проведенных в США и Великобритании, показал тесную взаимосвязь между содержанием формальдегида в атмосферном воздухе и повышенного риска рака легкого как у мужчин, так и у женщин, что подтверждает опасения в отношении этого генотоксичного вещества на организм человека [18, 19].

В повседневной жизни вероятность развития злокачественных опухолей представляет собой сложный многоэтапный процесс, на который могут влиять множество факторов, включая радиацию, химические вещества и вирусы [20, 21].

От начала воздействия канцерогенных факторов до процесса, когда образуются первые опухолевые клетки, может пройти до 10–15 лет. На длительность этого периода влияют как свойства канцерогена и интенсивность его воздействия, так и индивидуальная чувствительность организма к нему. С момента появления первых клеток злокачественной опухоли легкого до этапа, когда возможна ее ранняя визуализация различными методами диагностики, может пройти несколько лет [22, 23].

Продолжительность доклинического периода во многом зависит от гистологического строения опухоли легкого. К примеру, аденокарцинома достигает 1 см в диаметре в среднем за 8 лет, плоскоклеточный рак – за 5 лет, а мелкоклеточный рак – за 2–3 года [24].

На основании этого целью нашего исследования стала оценка взаимосвязи канцерогенных факторов риска, загрязняющих атмосферный воздух, и показателя заболеваемости РЛ на территориях Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

Материалы

Материалом работы за 2001–2020 гг. послужили данные медицинской документации пациентов с диагнозом рак легкого в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. Всего в округе за исследуемый период было зарегистрировано 8304 впервые выявленных случая рака легкого (6859 мужчин и 1445 женщин). В среднем за исследуемый период ежегодно приходилось по 415 новых случаев заболевших. Данные по состоянию онкологической помощи населению округа взяты из ежегодных изданий БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Медицинский информационно-аналитический центр» отдела медицинских и оперативных мониторингов за 2001–2020 гг. Данные об экологической ситуации на территории округа (состояние атмосферного воздуха) взяты из ежегодных изданий «О состоянии окружающей природной среды Ханты-Мансийского автономного округа» за 2001–2012 гг. и ежегодного отчета (2001–2006 гг.), предоставленного Ханты-Мансийским центром гидрометеорологии и мониторинга окружающей среды – филиалом ФГБУ «Обь-Иртышское УГМС».

Изучение среднегодовых концентраций загрязняющих атмосферный воздух веществ проводилось на территориях городов Сургут, Нижневартовск, Нефтеюганск, Ханты-Мансийск, Радужный, Белоярский и пгт. Березово.

Методы

Анализ эпидемиологической ситуации осуществлялся на основе экстенсивных, интенсивных, стандартизованных показателей, рассчитанных прямым методом (мировой стандарт) [25].

Исходные статистические совокупности были проверены на нормальность распределения (критерий нормальности Шапиро – Уилка). Оценка влияния экзогенных факторов риска (среднегодовых концентраций загрязняющих атмосферный воздух веществ) на заболеваемость раком легкого населения Югры по территориям проводилась при помощи кросс-корреляционной функции с использованием коэффициента корреляции г-Пирсона и ранговой корреляции Спирмена. При коррелировании рядов динамики определялось взаимное влияние процессов при условии сдвига временных серий по отношению друг к другу на некоторый временной промежуток (лаг), т.е. влияние одного явления на другое с некоторым запаздыванием [26, 27].

При решении всех статистических задач принимался уровень значимости $p < 0,05$. Систематизация и статистическая обработка проводилась с использованием программ Excel 2010, IBM SPSS Statistics 20.

Обсуждение результатов

За 20 лет исследуемого периода в Югре наблюдается рост стандартизованного показателя заболеваемости как среди мужчин, так и среди женщин по сравнению с данными по Российской Федерации (рис. 1, 2).

При этом среди мужской популяции Югры отмечается рост заболеваемости раком легкого, в то время как в России – снижение заболеваемости РЛ.

Рост заболеваемости в женской популяции отмечается в Югре и в России. Однако в Югре данный рост значительно превосходит российские показатели.

Тенденция к росту заболеваемости РЛ стала поводом для изучения возможных факторов риска, в том числе и территориальных. Табакокурение является основным канцерогенным фактором в возникновении рака легкого. Частота табакокурения в Югре не отличается от средне-статистических данных по Российской Федерации. Главными из таких факторов, после табакокурения, являются загрязнение атмосферного воздуха промышленными объектами нефтегазодобывающей отрасли. Стоит также учитывать и природный ландшафт округа с большой площадью заболоченных территорий, как естественный источник формальдегида. Метан, выделяющийся из болот, в процессе фотохимических реакций трансформируется в формальдегид.

В связи с этим нами были изучены среднегодовые концентрации загрязняющих атмосферный воздух веществ и стандартизованные показатели на территориях Сургутского района (г. Сургут), Нижневартовского района (г. Нижневартовск и г. Радужный), Нефтеюганского района (г. Нефтеюганск), Ханты-Мансийского района (г. Ханты-Мансийск), Белоярского района (г. Белоярский) и Березовского района (пгт. Березово). Основными веществами, загрязняющими атмосферный воздух, являлись формальдегид, диоксид азота и фенол. Повышенные среднегодовые концентрации вышеперечисленных веществ наблюдались на многих территориях округа на протяжении длительного периода времени и влияли на индекс загрязнения атмосферы (рис. 3–5). Практически во всех муниципальных территориях Югры отмечено превышение ПДК формальдегида в воздухе.

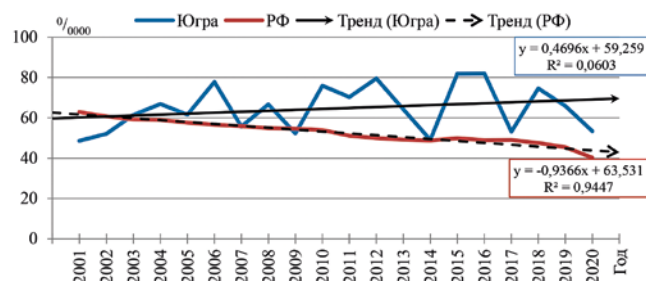


Рисунок 1. Динамика стандартизованного показателя заболеваемости раком легкого у мужчин в 2001–2020 гг.

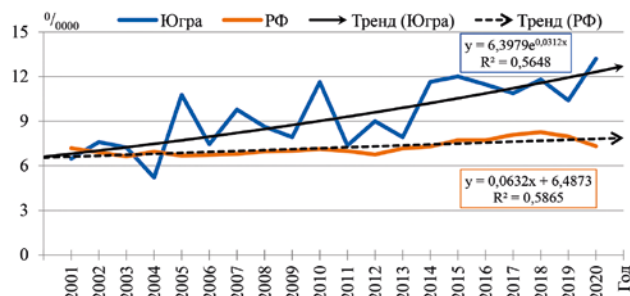


Рисунок 2. Динамика стандартизованного показателя заболеваемости раком легкого у женщин в 2001–2020 гг.

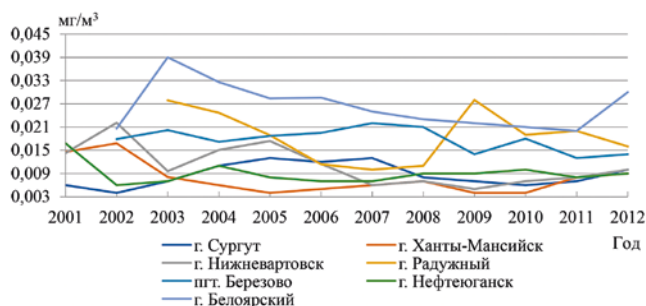


Рисунок 3. Динамика среднегодовой концентрации формальдегида в атмосферном воздухе городов ХМАО – Югры в 2001–2012 гг. (ПДК=0,01 мг/м³)

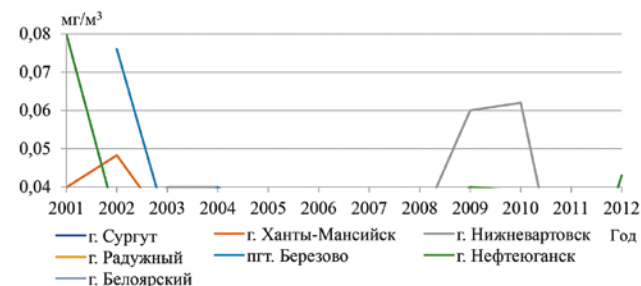


Рисунок 4. Динамика среднегодовой концентрации диоксида азота в атмосферном воздухе городов ХМАО – Югры в 2001–2012 гг. (ПДК=0,04 мг/м³)

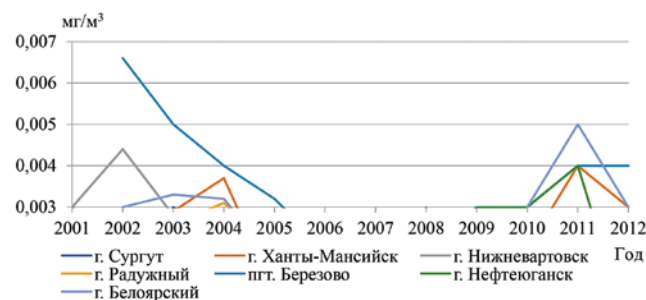


Рисунок 5. Динамика среднегодовой концентрации фенола в атмосферном воздухе городов ХМАО – Югры в 2001–2012 гг. (ПДК=0,003 мг/м³)

Таблица 1

Кросс-корреляционный анализ стандартизованного показателя заболеваемости РЛ (2011–2020 гг.) и среднегодовых концентраций формальдегида, фенола, диоксида азота в атмосферном воздухе г. Сургута (2001–2010 гг.)

Временной лаг (лет)	10	11	12	13	14	15	16	17	18
г – показатель коэффициента корреляции / р – значимость (2-сторон.)									
Формальдегид									
Мужчины	0,410	0,693	0,268	-0,058	-0,158	-0,201	-0,623	0,166	1,000
	0,239	0,038	0,520	0,902	0,765	0,746	0,377	0,894	-
Женщины	0,647	0,514	-0,255	-0,496	-0,322	-0,114	0,008	0,924	-1,000
	0,043	0,157	0,542	0,257	0,534	0,855	0,992	0,250	-
Фенол									
Мужчины	-0,166	-0,302	0,351	-0,463	-0,037	0,808	-0,886	0,480	1,000
	0,648	0,429	0,394	0,295	0,944	0,098	0,114	0,682	-
Женщины	-0,055	0,026	0,065	-0,560	0,539	0,108	-0,730	0,998	-1,000
	0,879	0,947	0,879	0,191	0,270	0,863	0,270	0,038	-
Диоксид азота									
Мужчины	0,019	-0,024	0,157	-0,613	0,236	0,400	-0,923	0,813	1,000
	0,958	0,951	0,710	0,143	0,653	0,505	0,077	0,396	-
Женщины	0,030	-0,093	-0,377	-0,548	0,656	-0,194	-0,311	0,925	-1,000
	0,935	0,812	0,357	0,202	0,157	0,754	0,689	0,248	-

Таблица 2

Кросс-корреляционный анализ стандартизованного показателя заболеваемости РЛ (2011–2020 гг.) и среднегодовых концентраций формальдегида в атмосферном воздухе г. Нижневартовска (2001–2010 гг.)

Временной лаг (лет)	10	11	12	13	14	15	16	17	18
г – показатель коэффициента корреляции / р – значимость (2-сторон.)									
Формальдегид									
Мужчины	0,414	0,330	-0,231	0,758	0,147	-0,466	-0,032	0,848	-1,000
	0,234	0,386	0,582	0,048	0,781	0,429	0,968	0,356	-
Женщины	0,364	0,101	0,060	-0,569	0,710	-0,324	0,395	-0,990	1,000
	0,301	0,796	0,889	0,183	0,114	0,595	0,605	0,091	-
Фенол									
Мужчины	-0,123	0,119	-0,253	0,468	0,771	0,000	0,400	1,000	-1,000
	0,734	0,760	0,545	0,289	0,072	1,000	0,600	-	-
Женщины	0,155	0,076	-0,165	-0,027	0,468	-0,181	-0,205	-0,918	1,000
	0,669	0,846	0,696	0,954	0,350	0,771	0,795	0,260	-
Диоксид азота									
Мужчины	0,224	-0,345	-0,064	0,554	-0,357	-0,181	0,524	-0,405	-1,000
	0,533	0,363	0,880	0,197	0,487	0,771	0,476	0,735	-
Женщины	-0,207	-0,220	0,164	0,410	0,335	-0,834	0,323	0,000	1,000
	0,565	0,569	0,697	0,361	0,516	0,079	0,677	1,000	-

Таблица 3

Кросс-корреляционный анализ стандартизованного показателя заболеваемости РЛ (2011–2020 гг.) и среднегодовых концентраций формальдегида в атмосферном воздухе г. Белоярский (2002–2011 гг.)

Временной лаг (лет)	10	11	12	13	14	15	16	17	18
г – показатель коэффициента корреляции / р – значимость (2-сторон.)									
Формальдегид									
Мужчины	0,685	0,100	0,452	0,821	0,371	-0,100	-0,200	-0,500	-1,000
	0,029	0,798	0,260	0,023	0,468	0,873	0,800	0,667	-
Женщины	-0,325	0,109	0,095	-0,571	0,314	0,800	-0,800	-0,500	1,000
	0,359	0,781	0,823	0,180	0,544	0,104	0,200	0,667	-
Фенол									
Мужчины	-0,562	-0,089	0,023	0,355	0,929	0,866	0,574	-0,913	-1,000
	0,091	0,821	0,957	0,435	0,007	0,058	0,426	0,267	-
Женщины	0,143	-0,005	-0,612	-0,020	-0,322	-0,034	-0,575	-0,362	1,000
	0,693	0,990	0,107	0,966	0,533	0,957	0,425	0,764	-
Диоксид азота									
Мужчины	0,446	0,251	-0,004	0,670	0,958	0,460	0,302	-0,576	-1,000
	0,196	0,516	0,993	0,099	0,003	0,436	0,698	0,609	-
Женщины	-0,325	-0,575	-0,006	-0,468	-0,139	0,047	-0,253	-0,788	1,000
	0,360	0,105	0,988	0,290	0,792	0,941	0,747	0,422	-

Определение латентного периода возникновения ЗНО легких или степени задержки проводилось по взаимно корреляционным функциям входных факторов (уровни концентраций загрязняющих веществ в воздухе) с выходными факторами (показателями заболеваемости населения РЛ). Результаты кросс-корреляционного анализа представлены в *таблицах 1–7*.

На основании проведенного корреляционного анализа можно сделать вывод, что отсроченная взаимосвязь заболеваемости РЛ и среднегодовых концентраций формальдегида в атмосферном воздухе у мужчин и женщин на территориях округа проявляется спустя 10–16 лет воздействия.

Отсроченная взаимосвязь заболеваемости РЛ и среднегодовых концентраций фенола выявлена спустя 13–17 лет после воздействия.

Отсроченная взаимосвязь заболеваемости РЛ и среднегодовых концентраций диоксида азота отмечена через 14–15 лет после воздействия.

Такой временной диапазон взаимосвязей среднегодовых концентраций загрязняющих веществ и показателя заболеваемости РЛ может говорить о кумулятивном и сочетанном эффекте канцерогенов атмосферного воздуха и его возможном синергичном воздействии с табакокурением, которое может приводить к ускоренному развитию рака легкого у курильщиков, большая часть которых приходится на мужскую популяцию.

Следует отметить, что на исследуемых территориях, по данным проведенного анализа, статистически значимые корреляционные связи заболеваемости и среднегодовых концентраций фенола и диоксида азота наблюдались только при наличии аналогичных взаимосвязей со среднегодовыми концентрациями формальдегида в атмосферном воздухе, что говорит об их сочетанном влиянии на клетку человека.

Генотоксичное действие канцерогенов на протяжении жизни человека приводит к накоплению многочисленных точечных мутаций в эпителии альвеол и бронхов. Чем больше накапливается таких мутаций, тем выше риск возникновения злокачественной опухоли легкого.

Заключение

Заболеваемость раком легкого в Югре связана с кумулятивным, комбинированным воздействием различных канцерогенных факторов, загрязняющих атмосферный воздух, главными из которых являются формальдегид, фенол и диоксид азота. Повышенная концентрация данных канцерогенов в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре обусловлена техногенными и природными особенностями региона. Знание региональных особенностей рисков возникновения рака легкого может позволить выбрать правильную стратегию комплекса профилактических мероприятий.

Список литературы / References

1. GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020 [Electronic resource]. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. 2018. URL: <http://globocan.iarc.fr/>
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021. 239 с.
The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Ed. Kaprina A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. Moscow: Moscow Research Institute of Oncology n.a. P. A. Herzen – a branch of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Radiology, 2021. 239 p.
3. Goldstraw P. et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016; 11 (1): 39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>
4. Мордовский А.А., Аксарин А.А., Парсаданян А.М., Тер-Ованесов М.Д. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости и смертности от рака легкого в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. *Сибирский онкологический журнал*. 2021; 20 (4): 30–38.
Mordovsky A. A., Aksarin A. A., Parsadanyan A. M., Ter Ovanesov M. D., Troyan P. P. Lung cancer incidence and mortality in the Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra. *Siberian Journal of Oncology*. 2021; 20 (4): 30–38. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-4-30-38>
5. Состояние онкологической помощи населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры в 2020 году. Ханты-Мансийск, 2021. 118 с.
Condition of oncological care of the population of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Ugra in 2020. Khanty-Mansiysk, 2021. 118 p..
6. Заридзе Д.Г. Профилактика злокачественных новообразований / Д.Г. Заридзе, Д.М. Максимович. *Успехи молекулярной онкологии*. 2017; 4 (2): 8–25.
Zaridze D. G. Prevention of malignant neoplasms / D. G. Zaridze, D. M. Maksimovich. *Success of molecular oncology*. 2017; 4 (2): 8–25. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2017-4-2-8-25>
7. Михайлов Э.А. и др. Исследование анамнеза курения у больных со злокачественными новообразованиями. *Вестник РОНЦ им. НН Блохина РАМН*. 2009; 20 (1): 36–42.
Mikhailov E. A. et al. Study of smoking anamnesis in patients with malignant neoplasms. *Bulletin Russian Cancer Research Center named after N. N. Blokhin Russian Academy of Medical Science*. 2009; 20 (1): 36–42.
8. WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Smoking 2000–2025, second edition / World Health Organization: Geneva. Switzerland, 2018. P. 1–120.

Таблица 4

Кросс-корреляционный анализ стандартизованного показателя заболеваемости РЛ (2011–2020 гг.) и среднегодовых концентраций формальдегида в атмосферном воздухе г. Березово (2002–2011 гг.)

Временной лаг (лет)	10	11	12	13	14	15	16	17	18
г – показатель коэффициента корреляции / р – значимость (2-сторон.)									
Формальдегид									
Мужчины	-0,273	0,050	-0,095	0,357	0,829	-0,400	0,600	-1,000	1,000
	0,446	0,898	0,823	0,432	0,042	0,505	0,400	-	-
Женщины	0,034	0,545	0,546	-0,134	-0,541	-0,224	0,632	0,000	-
	0,925	0,130	0,162	0,775	0,268	0,718	0,368	1,000	-
Фенол									
Мужчины	-0,443	-0,352	-0,704	-0,584	-0,309	-0,224	-0,780	0,015	-1,000
	0,200	0,354	0,051	0,169	0,551	0,717	0,220	0,991	-
Женщины	-0,224	-0,023	-0,436	-0,313	-0,042	0,121	0,713	0,924	-
	0,534	0,953	0,280	0,494	0,937	0,846	0,287	0,249	-
Диоксид азота									
Мужчины	-0,446	-0,507	-0,363	-0,665	-0,380	0,255	-0,966	0,576	-1,000
	0,197	0,164	0,377	0,103	0,457	0,679	0,034	0,609	-
Женщины	0,250	0,180	-0,428	-0,322	-0,072	-0,130	0,224	0,978	-
	0,487	0,643	0,291	0,482	0,893	0,835	0,776	0,133	-

Таблица 5

Кросс-корреляционный анализ стандартизованного показателя заболеваемости РЛ (2011–2020 гг.) и среднегодовых концентраций формальдегида в атмосферном воздухе г. Нефтеюганска (2001–2010 гг.)

Временной лаг (лет)	10	11	12	13	14	15	16	17	18
г – показатель коэффициента корреляции / р – значимость (2-сторон.)									
Формальдегид									
Мужчины	-0,235	-0,115	0,083	-0,134	0,574	-0,037	-0,516	0,149	1,000
	0,514	0,768	0,845	0,774	0,233	0,954	0,484	0,905	-
Женщины	-0,068	-0,385	0,336	-0,638	0,318	0,375	0,989	-0,288	-1,000
	0,851	0,306	0,415	0,123	0,539	0,534	0,011	0,814	-
Фенол									
Мужчины	0,040	-0,124	-0,200	0,003	0,485	0,632	-0,781	0,458	1,000
	0,912	0,750	0,635	0,995	0,329	0,253	0,219	0,697	-
Женщины	-0,600	-0,198	0,341	0,226	0,449	0,199	0,956	-0,580	-1,000
	0,067	0,610	0,408	0,627	0,372	0,748	0,044	0,606	-
Диоксид азота									
Мужчины	-0,136	-0,321	-0,055	0,493	0,101	-0,335	-0,105	0,500	1,000
	0,708	0,400	0,898	0,261	0,848	0,581	0,895	0,667	-
Женщины	-0,420	-0,256	-0,027	-0,118	0,845	0,894	0,632	-0,500	-1,000
	0,227	0,507	0,949	0,801	0,034	0,041	0,368	0,667	-

Таблица 6

Кросс-корреляционный анализ стандартизованного показателя заболеваемости РЛ (2011–2020 гг.) и среднегодовых концентраций формальдегида в атмосферном воздухе г. Радужный (2003–2012 гг.)

Временной лаг (лет)	10	11	12	13	14	15	16	17	18
г – показатель коэффициента корреляции / р – значимость (2-сторон.)									
Формальдегид									
Мужчины	0,201	-0,032	0,228	-0,100	0,201	-0,376	0,202	-0,077	1,000
	0,578	0,934	0,588	0,831	0,703	0,533	0,798	0,951	-
Женщины	0,352	0,821	-0,226	-0,419	-0,738	-0,372	0,051	0,351	-1,000
	0,319	0,007	0,590	0,349	0,094	0,537	0,949	0,772	-
Фенол									
Мужчины	0,138	0,211	-0,438	0,559	-0,391	0,184	-0,524	0,651	-1,000
	0,704	0,586	0,277	0,192	0,444	0,766	0,476	0,549	-
Женщины	0,173	0,407	0,007	-0,804	-0,364	-0,484	0,718	-0,415	1,000
	0,633	0,278	0,987	0,029	0,479	0,409	0,282	0,728	-
Диоксид азота									
Мужчины	0,192	-0,198	0,407	-0,243	0,205	-0,422	0,388	-	-
	0,596	0,610	0,318	0,599	0,697	0,479	0,612	-	-
Женщины	-0,212	0,313	-0,430	-0,202	-0,705	0,035	-0,127	-	-
	0,557	0,412	0,288	0,663	0,117	0,956	0,873	-	-

Таблица 7

Кросс-корреляционный анализ стандартизованного показателя заболеваемости РЛ (2011–2020 гг.) и среднегодовых концентраций формальдегида в атмосферном воздухе г. Ханты-Мансийск (2001–2010 гг.)

Временной лаг (лет):	10	11	12	13	14	15	16	17	18
г – показатель коэффициента корреляции / р – значимость (2-сторон.)									
Формальдегид (2001–2010 гг.)									
Мужчины	0,382	-0,193	-0,683	-0,270	0,543	0,900	0,800	0,500	-1,000
	0,277	0,618	0,062	0,558	0,266	0,037	0,200	0,667	-
Женщины	-0,630	-0,571	-0,563	-0,234	0,371	0,300	0,800	0,500	-1,000
	0,051	0,108	0,146	0,613	0,468	0,624	0,200	0,667	-
Фенол (2001–2010 гг.)									
Мужчины	-0,076	-0,506	0,017	0,504	0,291	0,300	-0,822	-0,789	-1,000
	0,835	0,165	0,969	0,249	0,575	0,624	0,178	0,421	-
Женщины	-0,215	-0,098	0,514	-0,276	0,361	0,250	-0,123	-0,956	-1,000
	0,551	0,803	0,192	0,549	0,483	0,685	0,877	0,190	-
Диоксид азота (2001–2010 гг.)									
Мужчины	0,005	-0,208	0,269	-0,310	0,366	0,595	0,013	0,863	-1,000
	0,990	0,592	0,519	0,498	0,475	0,290	0,987	0,337	-
Женщины	-0,490	-0,215	-0,388	0,021	0,537	-0,521	0,759	0,082	-1,000
	0,151	0,578	0,342	0,965	0,272	0,369	0,241	0,948	-

- Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer / M. Zheng. Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2016; 25 (3): 447–468. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.003>
- Field R.W. Occupational and environmental causes of lung cancer / R.W. Field, B.L. Withers. Clinics in chest medicine. 2012; 33 (4): 681–703. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.07.001>
- Rushton L. The burden of occupational cancer in Great Britain / L. Rushton, S. Bagga, R. Bevan. Published by the Health and Safety, 2012. 94 p. <https://doi.org/10.1038/bjoc.2012.112>
- Ярмошенко И.В., Малиновский Г.П., Васильев А.В. Обобщение онкоэпидемиологических исследований связи рака легкого с радоном. Медицина труда и промышленная экология. 2019; 59 (2): 92–96. Yarmoshenko I.V., Malinovsky G.P., Vasiliev A.V. Generalization of oncological studies of the relationship of lung cancer with radon // Labor medicine and industrial ecology. 2019; 59 (2): 92–96. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-2-92-96>
- Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака легкого. Вестник РОНЦИМ. Н.Н. Блохина РАМН. 2010; 21 (3): 3–13. Mukheria A.F., Zaridze D.G. Epidemiology and prevention of lung cancer. Bulletin Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin Russian Academy of Medical Science. 2010; 21 (3): 3–13.
- Sorahan T. Cancer risks in a historical UK cohort of benzene exposed workers / T. Sorahan, L.J. Kinlen, R. Doll. Occupational and Environmental Medicine. 2005; 62 (4): 231–236. <https://doi.org/10.1136/oem.2004.015628>
- Бессонова Т.Н. Оценка техногенного воздействия на атмосферу Ханты-Мансийского Автономного Округа-Югры / Т.Н. Бессонова, А.Р. Грошев. Экономический вестник РГУ. 2008; 6 (4–2): 305–308. Bessonova T.N. Assessment of technogenic impact on the atmosphere of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Ugra / T.N. Bessonova, A.R. Groshev. Economic Bulletin of RGU. 2008; 6 (4–2): 305–308.
- Бахин Н.М. Метан в окружающей среде. Экология. Серия аналитических обзоров мировой литературы. 2010; 93: 1–56. Bazhin N.M. Methane in the Environment. Ecology. Series of analytical reviews of the world literature. 2010; 93: 1–56.
- Красная книга Ханты-Мансийского автономного округа – Югры: животные, растения, грибы. 2-е изд. / под. ред. А.М. Васин, А.Л. Васина. Екатеринбург: Издательство Баско, 2013. 460 с. Red Book of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Ugra: Animals, plants, mushrooms. Izd. 2 / under. ed. A.M. Vasin, A.L. Vasina. Yekaterinburg: Basco Publishing House, 2013. 460 p.
- Coggon D. et al. Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. Journal of the National Cancer Institute. 2003; 95 (21): 1608–1615. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg046>

- Luo J. et al. Association between six environmental chemicals and lung cancer incidence in the United States. Journal of environmental and public health. 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/463701>
- Sperelakis N. (ed.). Cell physiology sourcebook: a molecular approach. Elsevier, 2001.
- Белицкий Г.А. и др. Химический канцерогенез и первичная профилактика рака. М.: Издательский дом «АБВ-пресс», 2020. 492 с. Belitsky G.A. et al. Chemical carcinogenesis and primary prevention of cancer. M.: Publishing house «ABV-press», 2020. 492 p.
- Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н., Муйжнек Е.Л., Герфанова Е.В., Вашакмадзе С.Л. Молекулярная онкобиология и перспективы эффективной терапии. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016; 5 (3): 80–87. Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Kuznetsov I.N., Muizhnek E.L., Gerfanova E.V., Vashakmadze S.L. Molecular cancer biology and prospects for effective therapy. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2016; 5 (3): 80–87. <https://doi.org/10.17116/onkolog20165280-87>
- Ганцев Ш.Х. Онкология: учебник для студентов медицинских вузов. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2006. С. 18–38. Gantsev Sh. Kh. Oncology: Textbook for students of medical universities. 2nd edition, revised and supplemented. M.: LLC «Medical Information Agency». 2006. P. 18–38.
- Трапезников Н.Н., Шайн А.А. Онкология: учебник. М.: Медицина, 1992. Trapeznikov N.N., Shain A.A. Oncology: textbook. Medicine, 1992.
- Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. М., 2014. 40 с. Petrova G.V., Gretsova O.P., Caprin A.D., Vinsky V.V. Characteristics and methods of calculation of medical-statistical indicators used in oncology. Moscow, 2014. 40 p.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. М.: Практика, 1999. 459 с. Glanz S. Biomedical statistics: translation. with. eng. / S. Glanz. M. Practice, 1999. 459 p.
- Розенберг Г.С. Экологическое прогнозирование (функциональные предикторы временных рядов) / Г.С. Розенберг, В.К. Шитиков, Г.Н. Брусиловский; Российская академия наук; Институт экологии Волжского бассейна РАН; Тольятти: Институт экологии Волжского бассейна РАН, 1994. 182 с. Rosenberg G.S. Ecological forecasting (functional predictors of time series) / G.S. Rosenberg, V.K. Shitikov, G.N. Brusilovsky; Russian Academy of Sciences; Institute of Ecology of the Volga basin RAS. Tolyatti: Institute of Ecology of the Volga Basin RAS, 1994. 182 p. EDN ZUMJSP.

Статья поступила / Received 09.02.24

Получена после рецензирования / Revised 14.03.24

Принята в печать / Accepted 10.04.24

Сведения об авторах

Мордовский Алексей Александрович, врач-онколог¹.

E-mail: a-mordovskiy@mail.ru. SPIN-код: 1399-7989. Author ID: 1095026.

Парсаданян Арарат Микичевич, д.м.н., проф., кафедры хирургических

болезней², врач-онколог¹. E-mail: parsadanyanam@surgutokb.ru.

SPIN-код: 3997-9017. Author ID: 404711.

Аксарин Алексей Александрович, д.м.н., руководитель окружного онкологического

центра¹. E-mail: aksarinaa@surgutokb.ru. SPIN-код: 3942-3223, Author ID: 256495.

Троян Павел Петрович, зав. отделением клинко-диагностического центра

онкологии¹. E-mail: troyanpp@surgutokb.ru. SPIN-код: 6379-2510. Author ID: 1045697.

Пахтусов Алексей Иванович, аспирант 2 года обучения².

E-mail: pahтусov@bk.ru. SPIN-код: 7782-4427. Author ID: 1210401.

Кириллова Юлия Сергеевна, инженер-эколог³.

¹ БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут, Россия

² БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия

³ Публичное акционерное общество «Сургутнефтегаз», г. Сургут, Россия

Автор для переписки: Мордовский Алексей Александрович.
E-mail: a-mordovskiy@mail.ru

About authors

Mordovskiy Alexey A., oncologist¹. E-mail: a-mordovskiy@mail.ru.

SPIN code: 1399-7989. Author ID: 1095026.

Parsadanyan Ararat M., DM Sci (habil.), professor at Dept of Surgical Diseases²,

oncologist¹. E-mail: parsadanyanam@surgutokb.ru. SPIN code: 3997-9017.

Author ID: 404711.

Aksarin Alexey A., DM Sci (habil.), head of District Oncology Center¹.

E-mail: aksarinaa@surgutokb.ru. SPIN code: 3942-3223, Author ID: 256495.

Troyan Pavel P., head of Dept of Clinical Diagnostic Oncology Center¹.

E-mail: troyanpp@surgutokb.ru. SPIN code: 6379-2510. Author ID: 1045697.

Pakhtusov Alexey I., 2nd year graduate student². E-mail: pahтусov@bk.ru.

SPIN: 7782-4427. Author ID: 1210401.

Kirillova Yulia S., environmental engineer³.

¹ Regional Oncology Dispensary, Surgut, Russia

² Surgut State University, Surgut, Russia

³ «Surgutneftegas» Public Joint Stock Company, Surgut, Russia

Corresponding author: Mordovskii Aleksey A. E-mail: a-mordovskiy@mail.ru

Для цитирования: Мордовский А.А., Парсаданян А.М., Аксарин А.А., Троян П.П., Пахтусов А.И., Кириллова Ю.С. Анализ взаимосвязи показателей заболеваемости раком легкого и компонентов, загрязняющих атмосферный воздух в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. Медицинский алфавит. 2024; (17): 27–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-27-32>

For citation: Mordovskii A.A., Parsadanyan A.M., Aksarin A.A., Troyan P.P., Pakhtusov A.I., Kirillova Y.S. Analysis of the relationship between lung cancer incidence rates and components polluting atmospheric air in the Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra. Medical alphabet. 2024; (17): 27–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-27-32>



Ингибиторы протонной помпы в онкологической практике: побочные эффекты при длительном применении и лекарственное взаимодействие

Д. И. Трухан, Е. Н. Деговцов

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются бесспорными лидерами в терапии кислотозависимых заболеваний. В реальной клинической практике в последние десятилетия использование ИПП растет в геометрической прогрессии. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного применения. Однако в современных клинических рекомендациях и обзорах и метаанализах текущего десятилетия, посвященных безопасности применения ИПП, отмечается, что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития многочисленных побочных эффектов. Нами проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 01.12.2023. В рамках обзора затронуты вопросы лекарственного взаимодействия ИПП с химиотерапевтическими препаратами, что, безусловно, следует учитывать в реальной клинической практике. Кроме этого, в последних обзорах и метаанализах рассматриваются такие побочные эффекты долгосрочного применения ИПП, как повышенный риск инфекции (инфекция *Clostridium difficile*, внебольничная пневмония), электролитные нарушения, поражения почек, повышенный риск переломов бедра, запястья и позвонков; повышенный кардиоваскулярный риск и ряд других, которые также могут оказать неблагоприятное влияние на прогноз у онкологических пациентов. Риск развития рака желудка при длительной терапии ИПП можно рассматривать в качестве вероятного побочного эффекта, поскольку наличие их связи с приемом ИПП не отрицается и не подвергается сомнению в последних обзорах и метаанализах. В отношении повышенного риска других онкологических заболеваний еще сохраняется неопределенность, поскольку есть публикации, не подтверждающие наличия их связи с применением ИПП. Однако представленный обзор, несмотря на ряд противоречий, позволяет сделать вывод, что повышенный онкологический риск при длительном применении ИПП реален и его необходимо учитывать при назначении ИПП на длительный срок.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы протонной помпы, лекарственная безопасность, лекарственное взаимодействие, рак желудка, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак печени.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Postoperative ileus in obstetric and gynecological practice: a prospective solution to the problem

D. I. Trukhan, E. N. Degovtsov

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

RESUME

Proton pump inhibitors (PPIs) are the undisputed leaders in the treatment of acid-related diseases. In actual clinical practice, the use of PPIs has been growing exponentially in recent decades. For a long time, PPIs were considered completely safe drugs for both short-term and long-term use. However, modern clinical guidelines and reviews and meta-analyses of the current decade on the safety of PPI use note that when prescribing PPIs in large doses for a long period, the possibility of developing numerous side effects should be taken into account. We searched the PubMed and Scopus information databases for publications on the safety of PPI use, including sources up to 12/01/2023. The review addresses issues of drug interactions between PPIs and chemotherapeutic drugs, which should certainly be taken into account in real clinical practice. In addition, recent reviews and meta-analyses have examined side effects of long-term PPI use, such as increased risk of infection (*Clostridium difficile* infection, community-acquired pneumonia), electrolyte disturbances, kidney damage, increased risk of hip, wrist and spine fractures; increased cardiovascular risk and a number of others, which can also have an adverse effect on the prognosis of cancer patients. The risk of developing gastric cancer with long-term PPI therapy can be considered as a likely side effect, since their association with PPI use is not denied or questioned in recent reviews and meta-analyses. There is still uncertainty regarding the increased risk of other cancers, since there are publications that do not confirm their association with PPI use. However, the presented review, despite a number of contradictions, allows us to conclude that the increased cancer risk with long-term use of PPIs is real and must be taken into account when prescribing PPIs for a long term.

KEYWORDS: proton pump inhibitors, drug safety, drug interactions, stomach cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, liver cancer.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются бесспорными лидерами в терапии кислотозависимых заболеваний [1]. В реальной клинической практике в последние десятилетия использование ИПП растет в геометрической прогрессии [2, 3]. Долгое время ИПП считались полностью безопасными лекарственными веществами как для краткосрочного, так и для длительного

применения [4]. Однако в современных клинических рекомендациях [1] и обзорах и метаанализах текущего десятилетия [5–7], посвященных безопасности применения ИПП, отмечается, что при назначении ИПП в больших дозах на длительный срок следует учитывать возможность развития многочисленных побочных эффектов.

Важными составляющими рациональной фармакотерапии наряду с ее эффективностью являются лекарственная безопасность и коморбидность/мультиморбидность [8, 9]. К базисным причинам мультиморбидности/коморбидности относится непосредственно связанная с вопросами лекарственной безопасности причина – «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [10].

Нами проведен поиск в информационных базах PubMed и Scopus публикаций, посвященных безопасности применения ИПП, включавший источники до 01.12.2023. В рамках данного обзора нами сделан акцент на применении ИПП в онкологической практике. Найденные публикации позволили выделить две актуальные проблемы, на которые, мы считаем, необходимо обратить внимание.

Лекарственное взаимодействие ИПП и противоопухолевых препаратов

Больные раком подвергаются особенно высокому риску лекарственного взаимодействия: примерно 30 % из них подвергаются воздействию потенциально опасных комбинаций лекарств. Тем не менее реальное влияние таких взаимодействий на онкологическую практику остается по большей части неизвестным, отчасти из-за проблем, связанных с отделением эффектов вредных взаимодействий от ожидаемых побочных эффектов терапии или симптомов, связанных с заболеванием [11].

Недавно в некоторых исследованиях изучалось влияние лекарственного взаимодействия на исходы онкологических заболеваний [12]. Длительное подавление кислотности влияет на фармакокинетику лекарств (по крайней мере, во время подавления кислоты) и снижает абсорбцию многих противораковых препаратов молекулярно-направленного действия, которые в основном представляют собой слабые основания с pH-зависимой абсорбцией. Установлено, что ИПП снижают всасывание ингибиторов тирозинкиназы [13] и капецитабина [14], обуславливают худший прогноз при одновременном приеме с эрлотинибом, gefитинибом и пазопанибom [12]. Также возможны модификация циклинзависимых киназ и снижение эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек в результате изменения микробиома кишечника [15, 16].

Абсорбция и эффективность капецитабина также ухудшаются с отрицательным прогностическим эффектом при лечении рака желудка и толстой кишки [17–19]. Следствием совместного применения ИПП и метотрексата может быть развитие почечной недостаточности [20].

Исследование итальянских онкологов [21] показало, что одновременное применение ИПП у пациентов с метастатическим раком молочной железы, получающих палбоциклиб, оказывает отрицательное влияние на выживаемость пациентов без прогрессирования. Авторы рекомендуют назначать ИПП с осторожностью, строго придерживаясь показаний.

В последних обзорах рекомендуется избегать длительного применения ИПП в процессе лечения больных раком [12, 18, 19].

Повышение риска онкологических заболеваний

Длительное применение ИПП может увеличить заболеваемость раком, включая рак желудка, рак поджелудочной железы, колоректальный рак и рак печени. В недавнем общем обзоре китайских ученых [22], включавшем 21 метаанализ, в которых анализировались 65 обсервационных исследований (6,8 млн субъектов и 10 типов рака), показано, что у принимавших ИПП был значительно более высокий риск развития злокачественных новообразований, таких как рак желудка (отношение шансов [ОШ] 2,07, 95 % доверительный интервал [ДИ] 1,30–3,29), поджелудочной железы (ОШ 1,73; 95 % ДИ 1,23–2,44), колоректальный рак (ОШ 1,84; 95 % ДИ 1,26–2,67) и рак печени (ОШ 1,80; 95 % ДИ 1,27–2,54) [158]. Однако применение ИПП не было связано с раком пищевода, и отмечена связь со снижением риска рака молочной железы (ОШ 0,69; 95 % ДИ 0,50–0,96).

Рак желудка

Исследователи из университета Гонконга отмечают, что существует несколько гипотетических механизмов развития рака желудка (РЖ), связанного с приемом ИПП. Канцерогенное действие ИПП может быть обусловлено мощным подавлением кислотности, усилением процессов атрофии в желудке, гипергастринемией, увеличением энтерохромаффиноподобных (ECL) клеток с последующим развитием ECL-клеточной неоплазии, избыточным бактериальным ростом в желудке [23].

Положительная связь между длительным применением ИПП (≥ 12 месяцев) и повышенным риском РЖ была обнаружена путем проведения метаанализа 12 исследований (1 рандомизированное клиническое исследование (РКИ), 4 исследования «случай-контроль» и 7 когортных исследований) учеными из Университета Маастрихта (Нидерланды) [24]. Объединенный коэффициент риска РЖ составил 1,43 (95 % ДИ 1,23–1,66).

Метаанализ, выполненный китайскими учеными (926386 пациентов) показал, что при длительном приеме ИПП риск развития РЖ увеличивается 2 раза [25]. Сходные данные получены и в другом китайском метаанализе (7 исследований, 943070 человек), объединенное ОШ составило 2,50 (95 % ДИ 1,74–3,85) [26]. В швейцарском метаанализе (5 ретроспективных когортных исследований и 8 исследований «случай-контроль», с общим числом 1662881 пациент) отмечен [27] повышенный риск РЖ у принимавших ИПП (ОШ 1,94, 95 % ДИ 1,47–2,56).

В недавнем метаанализе (18 исследований из 20 различных баз данных, в которых приняли участие 4348905 пациентов) китайские гастроэнтерологи на модели случайных эффектов обнаружили повышенный риск РЖ среди принимавших ИПП (ОШ 1,94; 95 % ДИ 1,43–2,64) [28].

Повышенный риск РЖ, связанный с приемом ИПП, продемонстрирован и в двух недавних публикациях ученых из Тайваня. В обзоре 13 обсервационных исследований с участием 10557 больных РЖ [29] отмечено, что совокупный относительный риск (ОР) развития РЖ у пациентов, принимавших ИПП, составил 1,80 (95 % ДИ 1,46–2,22, $p < 0,001$). В метаанализе 16 когорт и исследований «случай-контроль» [30] использование ИПП было достоверно

связано с развитием РЖ (ОШ 1,75, 95 % ДИ 1,28–2,40). Авторами не было выявлено эффекта зависимости от продолжительности применения ИПП и повышения риска РЖ.

В южнокорейском общенациональном исследовании [31] показано, что долгосрочное применение ИПП после эрадикации *Helicobacter pylori* значительно увеличивает риск РЖ (ОР 1,15, 95 % ДИ 1,06–1,25) с положительной зависимостью «доза-реакция» (ОР 3,87, 95 % ДИ 3,25–4,60).

Полипы желудка

В обзоре 42 систематических обзоров с метаанализом [5] канадские ученые сообщили о статистически значимой связи РЖ с применением ИПП (ОШ 2,50; 95 % ДИ 1,74–3,85; $n=943\,070$) и полипов фундальных желез (ОШ 2,46; 95 % ДИ 1,42–4,27; $n=40\,218$). В систематическом обзоре с метаанализом 12 исследований (87324 пациента) показано [24], что при длительном применении ИПП (≥ 12 мес.) повышается риск развития полипов фундальных желез (ОШ 1,43, 95 % ДИ 1,24–1,64).

В чешском проспективном когортном исследовании [32] среди 2723 пациентов у 16,4 % выявлены полипы желудка (75 % – полипы фундальных желез, 22 % – гиперпластические). 60 % пациентов принимали ИПП. Риск развития полипов фундальных желез и гиперпластических полипов зависел от длительности применения ИПП и составил соответственно: 2–5 лет (ОШ 2,86, 95 % ДИ 2,00–4,11) и (ОШ 2,82 95 % ДИ 1,69–4,78); 6–9 лет (ОШ 7,42, 95 % ДИ 5,03–11,01) и (ОШ 2,32, 95 % ДИ 1,05–4,78); ≥ 10 лет (ОШ 14,94, 95 % ДИ 10,36–21,80) и (ОШ 3,52, 95 % ДИ 1,67–7,03). Многомерный анализ подтвердил, что риск полипов желудка составил (ОШ 17,16, 95 % ДИ 11,35–26,23) в течение более 10 лет применения ИПП.

В американском ретроспективном когортном исследовании [33] выявлена связь между длительным применением ИПП (>48 месяцев) и развитием полипов фундальных желез (31,9 против 7,5 %, $p<0,001$, ОШ 4,7, 95 % ДИ 2,0–12,9).

В аргентинском проспективном исследовании из 1780 пациентов полипы желудка выявлены у 129 пациентов (7,2 %), из них у 77 (4,33 %) были полипы фундальных желез [34]. Прием ИПП выявлен у 49 пациентов с полипами (63,6 %) и у 264 пациентов без полипов (15,5 %, $p<0,0001$). Средний возраст составил $58,91 \pm 11,82$ года у пациентов с полипами и $50,34 \pm 15,04$ года у пациентов без полипов ($p<0,0001$). Три фактора были значимыми в рамках множественного логистического регрессионного анализа: прием ИПП ($p<0,0001$, ОШ 9,00, 95 % ДИ 5,44–14,89); женский пол ($p=0,0001$, ОШ 2,95, 95 % ДИ 1,69–5,15); возраст ($p=0,001$, ОШ 1,03, 95 % ДИ 1,01–1,05).

Рак поджелудочной железы

Увеличение частоты рака поджелудочной железы (РПЖ) при приеме ИПП может быть связано с гипергастринемией и избыточным бактериальным ростом в желудке и кишечнике вследствие гипохлоргидрии [35].

Во французском общенациональном исследовании «случай-контроль» [36] применение ИПП (когда-либо по сравнению с никогда) было связано с повышенным

риском РПЖ (ОШ 1,05, 95 % ДИ 1,01–1,09). В шведском общенациональном когортном исследовании [37] у принимавших ИПП риск РПЖ был повышен в целом (ОШ 2,22; 95 % ДИ 2,12–2,32) и во всех выделенных подгруппах, при этом самый высокий риск наблюдался среди пользователей ИПП моложе 40 лет (ОШ 8,90, 95 % ДИ 4,26–16,37). Для H2-гистаминоблокаторов подобной связи не отмечено (ОШ 1,02, 95 % ДИ 0,66–1,51).

В американском исследовании «случай-контроль» и ретроспективном когортном исследовании [38] в группе РПЖ было 53 % принимавших ИПП, а в контрольной группе – 26 %. В 12-летнем южнокорейском продольном популяционном исследовании [35] принимавшие ИПП в высоких дозах подвергались более высокому риску РПЖ по сравнению с теми, кто не принимал ИПП (ОР 1,34; 95 % ДИ 1,04–1,72). В тайваньском исследовании [39] «случай-контроль» повышен риск развития РПЖ у принимавших ИПП (1,69, 95 % ДИ 1,44–2,05), максимальный риск рака ПЖ отмечен у пациентов, принимавших ИПП ≥ 150 дней, по сравнению с не принимавшими (ОШ 2,22, 95 % ДИ 1,68–2,94).

В обзор ученых из Тайваня были включены 11 исследований (8 исследований «случай-контроль» и 3 когортных), в которых сообщалось о 51 629 случаях РПЖ [40]. ИПП был значимо связан с повышением риска РПЖ на 63 % (ОР 1,63, 95 % ДИ 1,19–2,22, $p=0,002$). Анализ подгрупп показал, что совокупный ОР для рабепразола и лансопразола составил 4,08 (95 % ДИ 0,61–26,92) и 2,25 (95 % ДИ 0,83–6,07) соответственно.

Метаанализ 7 исследований «случай-контроль» и 3 когортных исследований, проведенный южнокорейскими учеными [41], показал, что риск РПЖ был значительно повышен у лиц, принимавших ИПП (ОШ 1,70, 95 % ДИ 1,20–2,40, $p=0,003$). В другом метаанализе [42], проведенном учеными из США и Саудовской Аравии (1 РКИ, 2 когортных исследования, 4 исследования «случай-контроль» и 5 гнездовых исследований «случай-контроль» с участием 700 178 субъектов, из них 73 985 случаев РПЖ и 626 193 в контрольной группе), показано, что воздействие ИПП было связано с риском РПЖ (ОШ 1,75, 95 % ДИ 1,2–2,72).

Однако в двух метаанализах не обнаружено убедительных доказательств связи РПЖ и применением ИПП [5, 43].

Рак кишечника

В экспериментальном японском исследовании [44] показано, что гипергастринемия, связанная с ИПП, активирует Yes-ассоциированный белок (YAP), в сочетании с изменениями микробиоценоза кишечника и подщелачиванием кала может способствовать росту и распространению рака кишечника. Кроме этого, с гипергастринемией связана пролиферация клеток толстой и прямой кишки, что также может быть одним из факторов риска колоректального рака [45].

В канадском сравнительном исследовании (1 293 749 пациентов, принимавших ИПП, и 292 387 принимавших H2-гистаминоблокаторы) [45] повышение риска колоректального рака было отмечено при продолжительности приема ИПП 2–4 года (ОР: 1,45, 95 % ДИ 1,28–1,60)

и более ≥ 4 лет (ОР: 1,60, 95% ДИ 1,42–1,80). В китайском метаанализе [46] 9 обсервационных исследований (6 исследований «случай-контроль» и 3 когортных исследования с участием 1036 438 пациентов) продемонстрирована связь между долгосрочным применением ИПП и раком кишечника (объединенное ОШ 1,19, 95% ДИ 1,09–1,31; $p < 0,001$), когда кумулятивная продолжительность применения ИПП составила более 5 лет.

Вместе с тем американские ученые [47] отметили отсутствие корреляции между применением ИПП и развитием колоректального рака по результатам трех крупных проспективных когортных исследований.

Рак печени

Гипергастринемия, связанная с ИПП, может увеличить риск гепатоцеллюлярного рака (ГЦК) [48].

В тайваньском гнездовом исследовании «случай-контроль» (29473 случая ГЦК и 294508 в контрольной группе) скорректированное ОШ для ГЦК, связанного с применением ИПП, составило 2,86 (95% ДИ 2,69–3,04) [48]. В американском исследовании ERCHIVES [49] применение ИПП было связано с развитием ГЦК (ОР 2,01, 95% ДИ 1,50–2,70). Согласно метаанализу, 11 исследований (173894 пациента) [50] среди лиц с хроническими заболеваниями печени, принимавших ИПП, наблюдался повышенный риск ГЦК (ОР 1,67; 95% ДИ 1,12–2,50).

Однако в южнокорейском обсервационном исследовании [51] и метаанализе ученых из Тайваня [52] не выявлено повышения риска развития рака печени у пациентов, принимавших ИПП.

Заключение

В рамках этого обзора затронуты вопросы лекарственного взаимодействия ИПП с химиотерапевтическими препаратами, что, безусловно, следует учитывать в реальной клинической практике. Кроме этого, в последних обзорах и мета-анализах [5–7, 53, 54] рассматриваются такие побочные эффекты долгосрочного применения ИПП, как повышенный риск инфекции (инфекция *Clostridium difficile*, внебольничная пневмония) [55–58], электролитные нарушения [59, 60], поражения почек [3, 61, 62], повышенный риск переломов бедра, запястья и позвонков [63], повышенный кардиоваскулярный риск [64, 65] и ряд других, которые также могут оказать неблагоприятное влияние на прогноз у онкологических пациентов.

Риск развития РЖ при длительной терапии ИПП можно рассматривать в качестве вероятного побочного эффекта, поскольку наличие связи РЖ с приемом ИПП не отрицается и не подвергается сомнению в последних обзорах и метаанализах [5–7, 53, 54]. В отношении повышенного риска других онкологических заболеваний еще сохраняется неопределенность, поскольку есть публикации, не подтверждающие наличия их связи с применением ИПП. Однако представленный обзор, несмотря на ряд противоречий, позволяет сделать вывод, что повышенный онкологический риск при длительном применении ИПП реален и его необходимо учитывать при назначении ИПП на длительный срок.

Список литературы / References

1. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; (2): 3–21. <https://elibrary.ru/item.asp?id=28870080>
2. Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganiyeva D.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R. et al. VI National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow agreement). Experimental and Clinical Gastroenterology. 2017; (2): 3–21. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=28870080>
3. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, et al. The appropriate use of proton-pump inhibitors. Minerva Med. 2018 Oct; 109 (5): 386–399. DOI: 10.23736/S0026-4806.18.05705-1
4. Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton pump inhibitors and the kidney: implications of current evidence for clinical practice and when and how to deprescribe. Am. J. Kidney Dis. 2020; 75: 497–507. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.07.012
5. Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events? Front. Neurol. 2019 Jan 8; 9: 1142. DOI: 10.3389/fneur.2018.01142
6. Salvo EM, Ferko NC, Cash SB, Gonzalez A, Kahrilas PJ. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2021 Jul; 54 (2): 129–143. DOI: 10.1111/apt.16407
7. Chinzon D, Domingues G, Tosetto N, Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. Arq. Gastroenterol. 2022 Apr-Jun; 59 (2): 219–225. DOI: 10.1590/S0004-2803.202202000-40
8. Maideen NMP. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. Chonnam. Med. J. 2023 May; 59 (2): 115–127. DOI: 10.4068/cmj.2023.59.2.115
9. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. Справочник поликлинического врача. 2012; 10: 18–24. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22601616>
10. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. Справочник поликлинического врача. 2012; 10: 18–24. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=22601616>
11. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 2: 29–39. DOI: 10.47407/k2020.1.2.00015
12. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2020; 2: 29–39. (In Russ.). DOI: 10.47407/k2020.1.2.00015
13. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2019; 2: 10–8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870>
14. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2019; 2: 10–8. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44162870>
15. Riechelmann RP, Krzyzanowska MK. Drug interactions and oncological outcomes: a hidden adversary. E Cancermedicallscience. 2019 Mar 28; 13: ed88. DOI: 10.3332/ecancer.2019.ed88
16. Raoul JL, Moreau-Bachelard C, Gilabert M, Edeline J, Frénel JS. Drug-drug interactions with proton pump inhibitors in cancer patients: an underrecognized cause of treatment failure. ESMO Open. 2023 Feb; 8 (1): 100880. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.100880
17. Keller KL, Franquiz MJ, Duffy AP, Trovato JA. Drug-drug interactions in patients receiving tyrosine kinase inhibitors. J. Oncol. Pharm. Pract. 2018 Mar; 24 (2): 110 (In Russ.). 115. DOI: 10.1177/1078155216682311
18. Rhinehart HE, Phillips MA, Wade N, Baran A. Evaluation of the clinical impact of concomitant acid suppression therapy in colorectal cancer patients treated with capecitabine monotherapy. J. Oncol. Pharm. Pract. 2019 Dec; 25 (8): 1839 (In Russ.). 1845. DOI: 10.1177/1078155218818237
19. Li X, Zhang S, Guo G, Han J, Yu J. Gut microbiome in modulating immune checkpoint inhibitors. EBioMedicine. 2022 Aug; 82: 104163. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104163
20. Roviello G, Iannone LF, Bersanelli M, Mini E, Catalano M. The gut microbiome and efficacy of cancer immunotherapy. Pharmacol. Ther. 2022 Mar; 231: 107973. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107973
21. Raoul JL, Edeline J, Gilabert M, Senellart H, Frénel JS. Bull Cancer. 2020 Apr; 107 (4): 458–464. DOI: 10.1016/j.bulcan.2019.12.009
22. Meriggi F. Controversial link between proton pump inhibitors and anticancer agents: review of the literature. Tumori. 2022 Jun; 108 (3): 204–212. DOI: 10.1177/03008916211025091
23. Raoul JL, Edeline J, Simmet V, Moreau-Bachelard C, Gilabert M, Frénel JS. Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors in Cancer Patients: An Opinion Paper. Cancers (Basel). 2022 Feb 24; 14 (5): 1156. DOI: 10.3390/cancers14051156
24. Ranchon F, Vantard N, Gouraud A, Schwiertz V, Franchon E, et al. Suspicion of drug-drug interaction between high-dose methotrexate and proton pump inhibitors: a case report—should the practice be changed? Chemotherapy. 2011; 57 (3): 225–9. DOI: 10.1159/000327372
25. Del Re M, Omarini C, Diodati L, Palleschi M, Meattini I, et al. Drug-drug interactions between palbociclib and proton pump inhibitors may significantly affect clinical outcome of metastatic breast cancer patients. ESMO Open. 2021 Oct; 6 (5): 100231. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100231
26. Zhang ML, Fan YX, Meng R, Cai WK, Yin SJ, Zhou T, et al. Proton pump inhibitors and cancer risk: an umbrella review and meta-analysis of observational studies. Am. J. Clin. Oncol. 2022; 45: 475–485. DOI: 10.1097/COC.0000000000000949
27. Cheung KS, Leung WK. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. Therap. Adv. Gastroenterol 2019; 12: 1756284819834511. DOI: 10.1177/1756284819834511.

24. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14: 1706–1719.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.018
25. Wan QY, Wu XT, Li N, Du L, Zhou Y. Long-term proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer: a meta-analysis of 926386 participants. *Gut.* 2019; 68: 762–764. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316416
26. Jiang K, Jiang X, Wen Y, Liao L, Liu FB. Relationship between long-term use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a systematic analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 34: 1898–1905. DOI: 10.1111/jgh.14759
27. Segna D, Brusselaers N, Glaes D, Krupka N, Misselwitz B. Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review with meta-analysis. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2021; 14: 17562848211051463. DOI: 10.1177/17562848211051463
28. Gao H, Li L, Geng K, Teng C, Chen Y, Chu F, et al. Use of proton pump inhibitors for the risk of gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101: e32228 DOI: 10.1097/MD.0000000000003228
29. Poly TN, Lin MC, Syed-Abdul S, Huang CW, Yang HC, Li YJ. Proton pump inhibitor use and risk of gastric cancer: current evidence from epidemiological studies and critical appraisal. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 3052. DOI: 10.3390/cancers14133052
30. Peng TR, Wu TW, Li CH. Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J. Clin. Oncol.* 2023; 28: 99–109. DOI: 10.1007/s10147-022-02253-2
31. Kim JW, Jung HK, Lee B, Shin CM, Gong EJ, et al. Risk of gastric cancer among long-term proton pump inhibitor users: a population-based cohort study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2023 Dec; 79 (12): 1699–1708. DOI: 10.1007/s00228-023-03580-7
32. Kroupa R, Pavlik T, Konecny S, Packova B, Dastych M, et al. The association between duration of and indications for proton pump inhibitor use and risk of gastric polyps. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2023 Aug 1; 35 (8): 829–835. DOI: 10.1097/MEG.00000000000002587
33. Ally MR, Veerappan GR, Maydanovitch CL, Duncan TJ, Perry JL, et al. Chronic proton pump inhibitor therapy associated with increased development of fundic gland polyps. *Dig. Dis. Sci.* 2009 Dec; 54 (12): 2617–22. DOI: 10.1007/s10620-009-0993-z
34. Zeller A, Fernández JL, Bilder C, Rodríguez P, Wonaga A, Dorado F, et al. Fundic gland polyps and association with proton pump inhibitor intake: a prospective study in 1,780 endoscopies. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56: 1743–1748. DOI: 10.1007/s10620-010-1493-x
35. Hwang IC, Chang J, Park SM. Association between proton pump inhibitor use and the risk of pancreatic cancer: a Korean nationwide cohort study. *PLoS One.* 2018; 13: e0203918 DOI: 10.1371/journal.pone.0203918
36. Lassalle M, Le Tri T, Afchain P, Camus M, Kirchgessner J, Zureik M, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of pancreatic cancer: a nationwide case-control study based on the French National Health Data System (SNDS). *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2022; 31: 662–669. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0786
37. Brusselaers N, Sadr-Azodi O, Engstrand L. Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *J. Gastroenterol.* 2020; 55: 453–461. DOI: 10.1007/s00535-019-01652-z
38. Kearns MD, Boursi B, Yang YX. Proton pump inhibitors on pancreatic cancer risk and survival. *Cancer Epidemiol.* 2017; 46: 80–84. DOI: 10.1016/j.canep.2016.12.006
39. Peng YC, Lin CL, Hsu WY, Lu IT, Yeh HZ, Chang CS, et al. Proton pump inhibitor use is associated with risk of pancreatic cancer: a nested case-control study. *Dose Response.* 2018; 16: 1559325818803283. DOI: 10.1177/1559325818803283
40. Poly TN, Islam MM, Walther BA, Lin MC, Li YJ. Proton pump inhibitors use and the risk of pancreatic cancer: evidence from eleven epidemiological studies, comprising 1.5 million individuals. *Cancers (Basel).* 2022; 14: 5357. DOI: 10.3390/cancers14215357
41. Hong HE, Kim AS, Kim MR, Ko HJ, Jung MK. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of pancreatic cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancers (Basel)* 2020; 12:2220. DOI: 10.3390/cancers12082220
42. Alkhushaym N, Almutairi AR, Althagafi A, Fallatah SB, Oh M, Martin JR, et al. Exposure to proton pump inhibitors and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2020; 19: 327–334. DOI: 10.1080/14740338.2020.1715939
43. Looveeravut P, Thavaraputta S, Vuthikraivit W, Suchartlikitwong S, Mingbunjerdusuk T, Motes A, et al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on the risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2020; 113: 100–107. DOI: 10.1093/qjmed/hcz234
44. Sasaki T, Mori S, Kishi S, Fujiwara-Tani R, Ohmori H, Nishiguchi Y, et al. Effect of proton pump inhibitors on colorectal cancer. *Int J. Mol. Sci.* 2020; 21: 3877. DOI: 10.3390/ijms21113877
45. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of colorectal cancer. *Gut.* 2022; 71: 111–118. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325096
46. Ma T, Wu M, Jia S, Yang L. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J. Colorectal. Dis.* 2020; 35: 2157–2169. DOI: 10.1007/s00384-020-03717
47. Babic A, Zhang X, Morales-Oyarvide V, Yuan C, Khalaf N, Khalili H, et al. Acid-suppressive medications and risk of colorectal cancer: results from three large prospective cohort studies. *Br. J. Cancer.* 2020; 123: 844–851. DOI: 10.1038/s41416-020-0939-y
48. Shao YJ, Chan TS, Tsai K, Wu SY. Association between proton pump inhibitors and the risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2018; 48: 460–468. DOI: 10.1111/apt.14835
49. Li DK, Yan P, Abou-Samra AB, Chung RT, Butt AA. Proton pump inhibitors are associated with accelerated development of cirrhosis, hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C infection: results from ERCHIVES. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2018 Jan; 47 (2): 246–258. DOI: 10.1111/apt.14391
50. Song HJ, Jiang X, Henry L, Nguyen MH, Park H. Proton pump inhibitors and risk of liver cancer and mortality in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2020; 76: 851–866. DOI: 10.1007/s00228-020-02854-8
51. Kim S, Jeong S, Park SJ, Chang J, Choi S, Cho Y, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of hepatocellular carcinoma: a Korean nationally representative cohort study. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 2865. DOI: 10.3390/jcm11102865
52. Chang TE, Huang YS, Peng CL, Huang YH, Hou MC. Use of proton pump inhibitors and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Chin. Med. Assoc.* 2019; 82: 756–761. DOI: 10.1097/JCMA.000000000000157
53. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2018; 24: 182–196. DOI: 10.5056/jnm18001
54. Thurber KM, Otto AO, Stricker SL. Proton pump inhibitors: Understanding the associated risks and benefits of long-term use. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2023 Apr 8; 80 (8): 487–494. DOI: 10.1093/ajhp/xxad009
55. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2012 Aug; 10 (4): 264–71. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2012.05.002
56. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Jun 4; 10 (6): e0128004. DOI: 10.1371/journal.pone.0128004
57. Wang CH, Li CH, Hsieh R, Fan CY, Hsu TC, Chang WC, et al. Proton pump inhibitors therapy and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2019; 18: 163–172. DOI: 10.1080/14740338.2019.1577820
58. Tawam D, Baladi M, Jungsuwaddee P, Earl G, Han J. The Positive Association between Proton Pump Inhibitors and Clostridium Difficile Infection. *Innov. Pharm.* 2021 Mar 9; 12 (1): 10.24926/iip.v12i1.3439. DOI: 10.24926/iip.v12i1.3439
59. Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? *Ann Pharmacother.* 2013; 47: 773–780. DOI: 10.1345/aph.1R556
60. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9: e112558. DOI: 10.1371/journal.pone.0112558
61. Nuchaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33: 331–342. DOI: 10.1093/ndt/gfw470
62. Makunts T, Cohen IV, Awdishu L, Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci. Rep.* 2019; 9: 2282. DOI: 10.1038/s41598-019-39335-7
63. Lespessailles E, Toumi H. Proton Pump Inhibitors and Bone Health: An Update Narrative Review. *Int J. Mol. Sci.* 2022 Sep 14; 23 (18): 10733. DOI: 10.3390/ijms231810733
64. Sun S, Cui Z, Zhou M, Li R, Li H, Zhang S, et al. Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2017; 29: e12926. DOI: 10.1111/nmo.12926
65. Sehested TSG, Gerds TA, Fosbøl EL, Hansen PW, Charlott MG, Carlson N, et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *J. Intern. Med.* 2018; 283: 268–281. DOI: 10.1111/joim.12698

Статья поступила / Received 24.12.23
Получена после рецензирования / Revised 15.02.24
Принята в печать / Accepted 10.04.24

Сведения об авторах

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, проф. кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID 0000-0002-1597-1876. SPIN-код: 2414-6938

Деговцов Евгений Николаевич, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной хирургии E-mail: edego2001@mail.ru. ORCID 0000-0003-0385-8232. SPIN-код: 8566-7424

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения России, Омск, Россия

Автор для переписки: Трухан Дмитрий Иванович. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

About the authors

Trukhan Dmitry I., DM Sci (habil.), professor at Dept of Polyclinic therapy and internal diseases. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID 0000-0002-1597-1876

Degovtsov Evgeny N., DM Sci (habil.), head of Dept of Hospital Surgery. E-mail: edego2001@mail.ru ORCID 0000-0003-0385-8232

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

Corresponding author: Trukhan Dmitry I. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И., Деговцов Е.Н. Ингибиторы протонной помпы в онкологической практике: побочные эффекты при длительном применении и лекарственное взаимодействие. *Медицинский алфавит.* 2024; (17): 33–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-33-37>

For citation: Trukhan D.I., Degovtsov E.N. Postoperative ileus in obstetric and gynecological practice: a prospective solution to the problem. *Medical alphabet.* 2024; (17): 33–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-33-37>



Клинический случай гигантской экстрагастроинтестинальной опухоли забрюшинного пространства и обзор литературы

Г. А. Хакимов^{1,2}, Г. Г. Хакимова^{1,2}, Ф. Б. Жуманова¹, Г. П. Орифжонова³, Ш. Ш. Кадыров^{1,2}

¹ Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Республика Узбекистан

² Кафедра онкологии, детской онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Республика Узбекистан

³ Nano Medical Clinic; Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Экстрагастроинтестинальные стромальные опухоли (ЭГИСО) – редкие поражения мезенхимальных новообразований, составляющие менее 1 % первичных новообразований пищеварительного тракта. Только в 10 % случаев ЭГИСО могут поражать любой сегмент желудочно-кишечного тракта и возникать в других местах (сальник, брыжейка или забрюшинное пространство, ГИСО, возникающие из поджелудочной железы). На каждый миллион населения приходится около 14 пациентов [1–3]. На сегодняшний день опубликовано более 190 случаев. Мы представляем редкий случай огромной мезентериальной экстрагастроинтестинальной стромальной опухоли, представленной в виде перитонеальной массы у 53-летнего пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экстрагастроинтестинальная опухоль, гастроинтестинальная опухоль, PDGFRA мутация, KIT мутация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of a giant extragastrintestinal tumor of the retroperitoneum and review of the literature

G. A. Khakimov^{1,2}, G. G. Khakimova^{1,2}, F. B. Djumanova¹, G. P. Orifjonova³, Sh. Sh. Kadyrov^{1,2}

¹ Tashkent city filial of Republic Specialized Medical-Practical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

³ Nano Medical Clinic, Tashkent, Uzbekistan

SUMMARY

Extragastrintestinal stromal tumors (EGIST) are rare lesions in the mesenchymal neoplasm, accounting for less than 1 % of the primary neoplasias of the digestive tract. In only 10 % of the cases EGIST may affect any segment of the gastrointestinal tract and can occur in other locations (omentum, mesentery, or retroperitoneum, GIST arising from the pancreas). The incidence is approximately 14.5 patients per 1 million persons [1–3]. To date, more than 190 cases have been published. We reported a rare case of huge mesenteric extra-gastrointestinal stromal tumor presenting as a peritoneal mass in a 53-year-old patient.

KEYWORDS: extragastrintestinal stromal tumor, gastrointestinal stromal tumor, PDGFRA mutation, KIT mutation.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Экстрагастроинтестинальные стромальные опухоли – это редкая группа новообразований мягких тканей, которые происходят вне желудочно-кишечного тракта. По своим патоморфологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-биологическим характеристикам они схожи с ГИСО. Обычно они имеют неспецифическую клиническую картину, поэтому их трудно диагностировать до операции. Клинически могут имитировать другие внутрибрюшные заболевания или новообразования [4, 5]. Иногда из-за большого размера опухоли и ее усиления контрастом на компьютерной томографии она может имитировать новообразования толстой кишки, такие как аденокарцинома или лимфома [6]. Установка диагноза

затруднительна и может быть поставлена с помощью пункции под контролем КТ и иммуногистохимического анализа биоптата. Выделяют три гистологических типа ЭГИСО: веретенообразный (70 %), эпителиальный (20 %) и смешанно-клеточный (10 %). В 95 % наблюдается соматическая мутация CD 117 (с-KIT), и ее обнаружение при иммуногистохимическом анализе определяет происхождение ГИСО [7]. Miettinen M. и др. при ретроспективном анализе 112 случаев ЭГИСО, возникших из забрюшинного пространства в эпоху до иматиниба (с 1970 по 1996 год), обнаружили, что прогнозы забрюшинных ЭГИСО (n=79) были плохими, а медиана выживаемости составляла всего 14 месяцев [8]. При этом

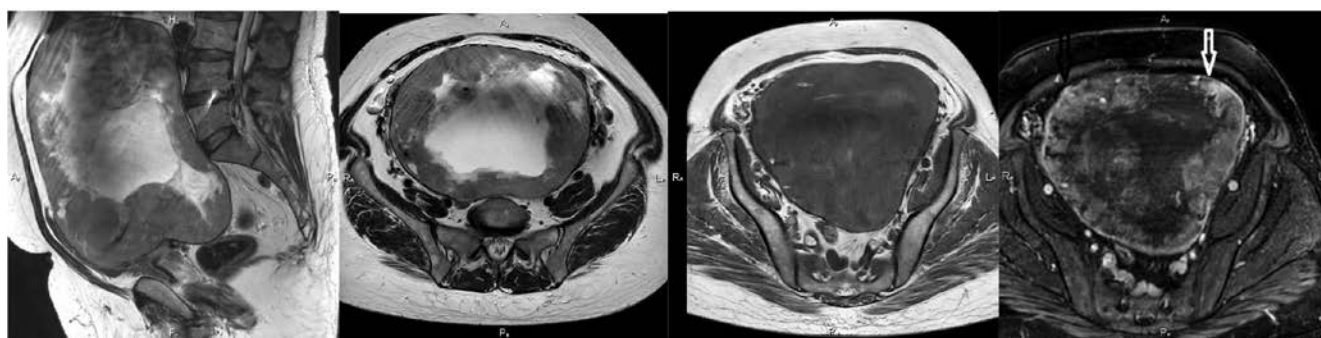


Рисунок 1. МРТ органов брюшной полости, малого таза в Т2 аксиальной (а), Т2 сагитальной (б) проекциях; на нативных (в) и постконтрастных (г) изображениях

некоторые ученые полагают, что биологические характеристики ЭГИСО напоминают характеристики ГИСО, возникающих из дистального отдела пищеварительного тракта [9]. На сегодняшний день опубликованы случаи ЭГИСО, характеризовавшиеся большими размерами (>10 см) или имели высокое количество митозов (>5/50 в поле зрения $\times 40$ увеличение) и, таким образом, классифицировались как случаи высокого риска. Более того, из-за их редкой встречаемости крупные исследования ($N > 50$) по экстрагастроинтестинальным стромальным опухолям ограничены, а их гистогенез и клиничко-морфологические особенности, связанные с прогнозом, плохо изучены [10].

Клинический случай

Пациент, 1961 г.р., поступил с жалобами на боль внизу живота, общую слабость с ноября 2023 г. С вышеуказанными жалобами обратился в клинику по месту жительства, где рекомендованы инструментальные методы исследования. КТ органов грудной клетки от 27.11.2023: без вторичных изменений. КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастированием от 27.11.2023. В нижнем этаже брюшной полости срединно определяется объемное образование с относительно ровными четкими контурами, размерами 15,7×19,8×23,5 см. Образование оттесняет петли кишечника в правой половине и левой половине брюшной полости и тесно прилежит к передней брюшной стенке. Верхний полюс образования в проекции брыжейки тонкого кишечника на уровне VL-3 позвонка. Нижний полюс образования тесно прилежит к передней поверхности мочевого пузыря. Уретерогидронефроз с двух сторон. МРТ органов брюшной полости, малого таза с в/в контрастированием от 29.11.2023: в полости малого таза с распространением в брюшную полость определяется неправильной формы объемное образование с четкими неровными контурами, неоднородной солидной структуры за счет распада в центральных отделах, размерами 15,1×19,5×21,7 см. При контрастировании отмечается высокая васкуляризация образования с интенсивным накоплением контрастного вещества солидной частью образования (рис. 1). 28.11.2023 выполнена трепан-биопсия из образования. Гистологическое заключение № 2633–23 от 30.11.2023: папиллярная уротелиальная карцинома.

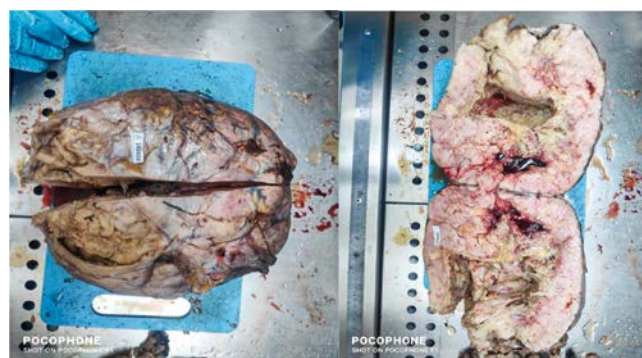


Рисунок 2. Макроскопическое гистологическое строение опухоли: а – объемное образование с капсулой овальной формы размером 22×20×13 см; б – при разрезе в середине имеется полость без содержимого размером 9×5×8 см, неравномерной окраски, плотноватой консистенции. Большая часть с некротическим изменением, снаружи имеется семенной проток длиной 5 см

02.12.2023 больному проведено хирургическое лечение в объеме расширенного иссечения опухоли малого таза, R0. Протокол операции: нижний этаж брюшной полости и малый таз заняты гигантской гиперваскулярной опухолью, исходящей из малого таза. Органы брюшной полости оттеснены и сдавлены вверх. Прямая кишка, нисходящий отдел ободочной кишки, сигмовидная кишка интимно спаяны с опухолью. Процесс признан местно-распространенным и осложненным. Признаков диссеминации опухолевого процесса не выявлено. Макроскопически опухоль напоминает «рыбье мясо». При дальнейшей ревизии установлено, что опухоль интимно спаяна с прямой кишкой без признаков прорастания. Опухоль включает в себя паравезикальную и параректальную клетчатку. Гигантская опухоль размерами 15×20 см мобилизована острым путем и удалена. При этом установлено, что опухоль берет начало с задней стенки мочевого пузыря ближе к шейке. Масса опухоли около 5 кг. Выполнено тотальное иссечение тазовой клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами. Брюшная полость дренирована в правой подвздошной области. Гистологическое исследование № 148804 от 08.12.2023: веретенноклеточная саркома (рис. 2, 3).

Иммуногистохимическое исследование № 148804 от 22.01.2024: ICD-O: 8936/3 – гастроинтестинальная опухоль. PDGFRA мутация: экзон 18 – положительный (рис. 4).

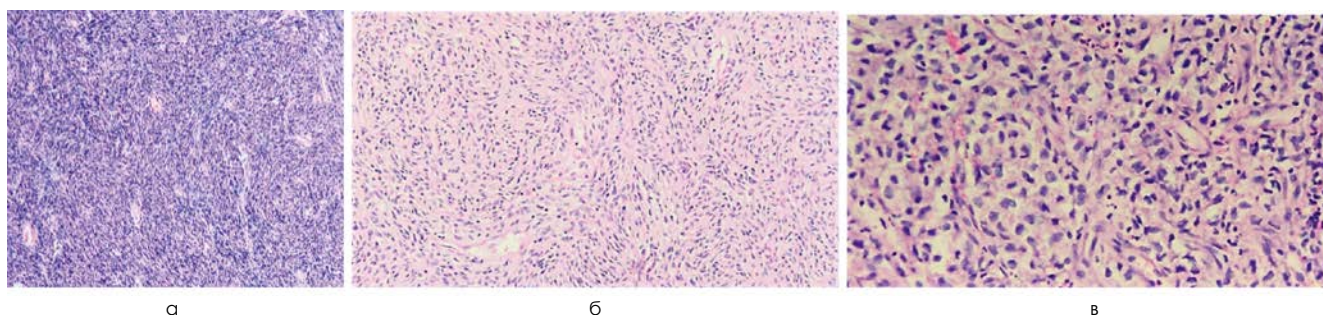


Рисунок 3. Микроскопическое гистологическое строение опухоли с окрашенным гематоксилин-эозином: а – солидная веретенноклеточная карцинома, образующая короткие пучки (×10 увеличение); б – неопластические клетки имеют удлиненные вытянутые ядра и эозинофильную цитоплазму (×40 увеличение); в – неопластические клетки с умеренным полиморфизмом, образованные в «пучки». Отмечается низкая митотическая активность 2–3/10 (×40 увеличение)

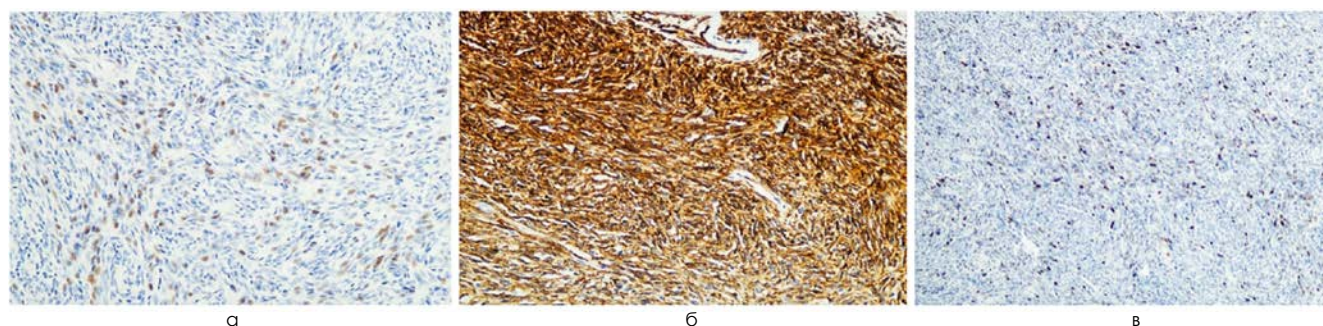


Рисунок 4. Иммуногистохимическое исследование с использованием окраски DOG-1 (SP31), ×20 увеличение (а), окраски CD34 (QBEnd/10), ×20 увеличение (б), окраски Ki67 (30–9), ×20 увеличение (в): а – положительная цитоплазматическая экспрессия в неопластических клетках; б – диффузная положительная экспрессия в мембранном компартменте неопластических клеток; в – пролиферативный индекс – 5–6%

Пациент выписывается на 14-е сутки с диагнозом: экстрагастроинтестинальная стромальная опухоль T4N0M0, C48.0. С 28.01.2023 в процессе таргетной терапии – иматиниб.

Обсуждение

Термин «экстрагастроинтестинальная стромальная опухоль» был впервые назван Reith et al. в 2000 году [11]. ЭГИСО состоят из 3 подтипов, из которых забрюшинная ЭГИСО является самой редкой [12, 13]. ЭГИСО чаще всего встречаются в сальнике, брыжейке, забрюшинном пространстве, области таза, брюшной стенке, печени, желчном пузыре, поджелудочной железе, мочевом пузыре, семенном пузырьке, влагалище, предстательной железе [11, 14]. В большинстве случаев речь идет о пациентах, средний возраст которых варьирует от 45,8 до 59 лет, и на момент постановки диагноза размеры ЭГИСО крупнее, чем ГИСО [15]. Как и ГИСО, экстрагастроинтестинальные стромальные опухоли возникают из интерстициальных клеток Кахала, которые могут возникать эктопически в различных внутрибрюшных местах [16, 17]. Другая теория происхождения экстрагастроинтестинальных стромальных опухолей заключается в том, что ЭГИСО является результатом избытка интрамурального роста, приведшего к отслоению мышечного покрова желудочно-кишечного тракта. Соответственно, во время операции необходимо искать любые спайки или очаговые соединения между стромальной опухолью и желудочно-кишечной трубкой [18]. ЭГИСО лучше классифицировать как злокачественные новообразования с низким и высоким риском, частично

в зависимости от размера опухоли и морфологии. Более крупные опухоли диаметром >10 см, а также некротические или язвенные опухоли определяют группу высокого риска [19, 20]. Происхождение ЭГИСО также играет роль. ЭГИСО, происходящие из сальника, опухолевые клетки которого редко являются эпителиальными клетками, обладают сходством с ГИСО желудка и имеют лучший прогноз по сравнению с ЭГИСО, возникающими из других мест. Напротив, было обнаружено, что ЭГИСО, возникающие в брыжейке, имеют морфологию и биологические характеристики, аналогичные таковым у ГИСО тонкого кишечника, но со сравнительно худшим прогнозом [11]. Экстрагастроинтестинальная стромальная опухоль не имеет специфических симптомов или рентгенологических особенностей, и наиболее частым проявлением является дискомфорт или боль в животе. Данные симптомы различаются в зависимости от размера и местоположения опухоли [15, 21]. В некоторых исследованиях рентгенологически ЭГИСО характеризуются как большие массы с солидными и кистозными компонентами, гетерогенное усиление [22, 23]. При гистологических исследованиях опухолевые клетки ГИСО обычно имеют веретенообразную или эпителиоидную форму. Как правило, опухоли известны как четко выраженные образования, исходящие из стенки ЖКТ. Они часто неоднородны, с внутриопухолевыми кровоизлияниями, кистозными изменениями или некрозом [23, 24]. Диагноз ЭГИСО устанавливается с помощью иммуногистохимического исследования. При этом клетки положительны в отношении иммунологических маркеров, таких как CD117, DOG1, CD34, десмин, гладкомышечный актин,

S 100 [14, 16]. По данным 10-летнего китайского ретроспективного исследования из 55 пациентов с диагнозом ЭГИСО 20 (36,4%) были обнаружены в забрюшинном пространстве, 14 (25,5%) – в брыжейке тонкой кишки, 7 (12,7%) – в брыжейке толстой кишки, 7 (12,7%) – в брюшно-тазовой полости, 3 (5,5%) – в малом сальниковом мешке, 2 (3,6%) – в яичнике, 1 (1,8%) – в капсуле поджелудочной железы и 1 (1,8%) – в мочевом пузыре. Иммуногистохимически 78,2% имели высокую экспрессию CD 117, 70,9% – CD 34, 62,2% – DOG-1, 76,5% случаев были положительными по мутациям 11-го экзона c-KIT и 33,3% для мутаций 9-го экзона c-KIT. Многофакторный анализ показал, что расположение и размер опухоли являются независимыми факторами, влияющими на прогноз. Пациенты с опухолями в забрюшинном пространстве имели значительно худшие показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с пациентами из забрюшинного пространства ОР (отношение рисков) 95% ДИ (доверительный интервал) для ОВ и ВБП: 2,546 [1,023–6,337], ($p=0,037$) и 2,475 [0,975–6,273], ($p=0,049$) соответственно). Аналогичные результаты были обнаружены для опухолей размером более 15 см по сравнению с опухолями размером менее 15 см ОР [95% ДИ] – ОВ: 5,350 [2,022–14,156] ($p<0,001$) и ВБП: 3,861 [1,493–9,988] ($p=0,003$) [25]. Таким образом, ЭГИСО, которые расположены в забрюшинном пространстве и имеют размер более 15 см, имели худшую ОВ и ВБП по сравнению с ЭГИСО незабрюшинной локализации и такого же размера. Также комбинация таких маркеров, как c-KIT (CD 117) и DOG1, значительно повышает точность диагностики ЭГИСО. Дифференциальный диагноз обычно широкий и включает лейомиосаркому, липосаркому, фибросаркому, одиночную фиброзную опухоль либо лимфому [13]. Лечение ЭГИСО аналогично лечению ГИСО, которое состоит из радикальной хирургической резекции единым блоком с отрицательными краями [14–16]. Эффективность комбинации с иматинибом в качестве неоадьювантного или адьювантного лечения остается спорной. Однако его рекомендуют для лечения неоперабельных опухолей с коррекцией дозы в зависимости от прогрессирования заболевания [26]. В исследовании Alabed YZ. и др. при генетическом анализе 24 пациентов с ЭГИСО только в 13 случаях были обнаружены мутации 11 экзона c-KIT. Из них только 6 получали адьювантную терапию иматинибом, а количество зарегистрированных рецидивов ($n=2$) и смертей ($n=2$) было одинаковым в обеих группах, принимавших и не принимавших иматиниб. Из 11 случаев, у которых мутации не выявлено, только в 3 проводилась адьювантная терапия иматинибом, а количество зарегистрированных рецидивов составило по одному в обеих группах, и единственная зарегистрированная смерть была в группе без иматиниба. Соответственно, применение иматиниба предполагает увеличение выживаемости больных [27–31]. По данным Kobayashi M. и др. использование ингибиторов тирозинкиназы продлевает медиану выживаемости до 57 месяцев [32]. Прогноз ЭГИСО неблагоприятный в сравнении

с ГИСО, где 5-летняя выживаемость достигает 48,9% [15, 16]. Они имеют низкий митотический индекс 5/50 в полях большого увеличения и менее склонны к метастазированию до 30% случаев [16]. Частота рецидивов достигает 23%. Так, в работе Reith J. D. и др. при анализе 48 пациентов с ЭГИСО более половины умерли от метастатических или рецидивирующих опухолей в среднем в течение 2 лет [11, 26]. Таким образом, экстрагастроинтестинальные стромальные опухоли, будучи редким заболеванием мезенхимального происхождения с неблагоприятным прогнозом, должны быть включены в дифференциальную диагностику забрюшинных образований, что указывает на необходимость дальнейших исследований. Клинические данные, характеристики инструментальных методов исследования и методы лечения данного типа опухоли полностью не выяснены.

Список литературы / References

- Yi J. H., Park B. B., Kang J. H. et al., "Retrospective analysis of extra-gastrointestinal stromal tumors. *World Journal of Gastroenterology*. 2005; 21 (6): 1845–1850.
- Cho M. Y., Sohn J. H., Kim J. M., Kim K. M., Park Y. S., Kim W. H. et al. Current trends in the epidemiological and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors in Korea, 2003–2004. *J. Korean. Med. Sci.* 2010; 25 (6): 853–62. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.6.853
- Sasmal P. K., Sharma R., Patra S., Mishra T. S., Mishra P., Rout B. Malignant extra-gastrointestinal stromal tumor of the mesentery. *Surg. J. (N Y)* 2019; 5 (3): e65–8. DOI: 10.1055/s-0039-1693040
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2013; 42: 399–415.
- Monabati A., Safavi M., Solhjoo F. Extragastrintestinal stromal tumor presenting as omental cyst. *J. Gastrointest. Surg.* 2016; 20: 1275–7.
- An unexpected extra-gastrointestinal stromal tumor (E-GIST) on the jejunal mesentery. Narendra Pandit, Gajendra Prasad Das, Mona Dahal, Laligen Awale. 2018y. <https://academic.oup.com/jsr/article/2018/12/rjy339/5255896>
- Dorfman D. M., Bui M. M., Tubbs R. R. et al. The CD 117 immunohistochemistry tissue microarray survey for quality assurance and interlaboratory comparison – a College of American Pathologists Cell Markers Committee Study. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2006; 130 (6): 779–782.
- Miettinen M., Felsiak-Golabek A., Wang Z., Inaguma S., Lasota J. GIST manifesting as a retroperitoneal tumor: clinicopathologic immunohistochemical, and molecular genetic study of 112 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2017; 41 (5): 577–585. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000807
- Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23 (1): 82–87. DOI: 10.1097/00000478-199901000-00009
- Retroperitoneal Extragastrintestinal Stromal Tumors Have a Poor Survival Outcome: A Multicenter Observational Study. Weixian Hu, Chengbin Zheng, Renjie Li, Xingyu Feng, Guoliang Zheng, Zhichao Zheng, Wenjun Xiong, Guosheng Lin, Yongjian Zhou, Wei Wang, Yan Zhao, Yong Li. 2017y. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S278612>
- Reith J. D., Goldblum J. R., Lyles R. H., Weiss S. W. Extragastrintestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod. Pathol.* 2000; 13 (5): 577–85. DOI: 10.1038/modpathol.3880099
- Larola ST, Yadav T, Rastogi A, Sarin S. Malignant retroperitoneal extra-gastrointestinal stromal tumor: a unique entity. *World J. Oncol.* 2016; 7 (2–3): 45–50. DOI: 10.14740/wjon926w
- Costa Almeida C., Caroco TV, Albano M., Carvalho L. Extragastrintestinal stromal tumour (EGIST) presented as a mesenteric and retroperitoneal mass. *BMJ Case Rep.* 2019; 12 (12). DOI: 10.1136/bcr-2019-232481
- Kadel D., Bhujia S., Thapa B. R., Chalise S., Kumar S. S. Curative intent treatment of late presented extragastrintestinal stromal tumor: two identical case reports with literature review. *J. Surg. Case. Rep.* 2021; 2021 (06): rjab220. DOI: 10.1093/jsr/rjab220
- Elagami MM, Khalid A., Kumar V., Singhal M., Grossman M. A. Perirectal extragastrintestinal stromal tumor: an unusual presentation. *Cureus.* 2021; 13 (06): e15529. DOI: 10.7759/cureus.15529
- Uzunoglu H., Tosun Y. Primary extra gastrointestinal stromal tumors of the abdomen. *North. Clin. Istanbul.* 2021; 8 (05): 464–471.
- Nishida T., Hirota S., Taniguchi M. et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat. Genet.* 1998; 19: 323–4.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1983; 7: 507–19.
- Agaimy A., Wunsch PH. Gastrointestinal stromal tumours: a regular origin in the muscularis propria, but an extremely diverse gross presentation. A review of 200 cases to critically re-evaluate the concept of so-called extra-gastrointestinal stromal tumours. *Langenbecks Arch. Surg.* 2006; 391: 322–9.
- Nayak SR, Nagakishore MG, Satyaprakash S. et al. Multiple and recurrent extra intestinal gastrointestinal stromal tumor (EGIST) in omentum and peritoneum – a case report. *IOSR J. Dent. Med. Sci.* 2013; 8: 67–9.
- Col C., Yilmaz F. A case report of an extraintestinal GIST presenting as a giant abdominopelvic tumor. *Gastrointest. Cancer Res.* 2013; 6: 120–2.
- Zhu J., Yang Z., Tang G., Wang Z. Extragastrintestinal stromal tumors: computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *Oncol. Lett.* 2015; 9 (1): 201–8. DOI: 10.3892/ol.2014.2705
- Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. From the archives of the AFIP. *RadioGraphics* 2003; 23 (2): 283–304. DOI: 10.1148/rgr.232025146

24. Yu MH, Lee JM, Baek JH, Han JK, Choi B-I. MRI features of gastrointestinal stromal tumors. *Am. J. Roentgenol.* 2014; 203 (5): 980–91. DOI: 10.2214/AJR.13.11667
25. Yi JH, Park BB, Kang JH, et al. Retrospective analysis of extra-gastrointestinal stromal tumors. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (6): 1845–1850. DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1845
26. Feng H, Hu W, Zheng C. Clinical features of extragastrointestinal stromal tumor compared with gastrointestinal stromal tumor: a retrospective, multicenter, real-world study. *J. Oncol.* 2021; 2021: 1.460131E6. DOI: 10.1155/2021/1460131
27. Alabd YZ. Gastrointestinal stromal tumor of the prostate: staging and evaluation of response to therapy with 18F-FDG PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 2018; 43 (1): 52–54. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001906
28. Barros A, Linhares E, Valadao M, et al. Extragastrointestinal stromal tumors (EGIST): a series of case reports. *Hepatogastroenterology.* 2011; 58 (107–108): 865–868.
29. Foster R, Solano S, Mahoney J, Fuller A, Oliva E, Seiden MV. Reclassification of a tubal leiomyosarcoma as an eGIST by molecular evaluation of c-KIT. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101 (2): 363–366. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.12.022

30. Li H, Li J, Li X, Kang Y, Wei Q. An unexpected but interesting response to a novel therapy for malignant extragastrointestinal stromal tumor of the mesoileum: a case report and review of the literature. *World J. Surg. Oncol.* 2013; 11 (1): 174. DOI: 10.1186/1477-7819-11-174
31. Muto M, Fujiya M, Okada T, Inoue M, Yabuki H, Kohgo Y. An invasive extragastrointestinal stromal tumor curably resected following imatinib treatment. *J. Gastrointest Liver Dis.* 2013; 22 (3): 329–332.
32. Kobayashi M, Yoshida H, Watanabe R, et al. Ovarian metastasis of gastrointestinal stromal tumor: a case report and review of the literatures. *J. Case. Rep. Obstet. Gynecol. Rep.* 2017; 3: 9–12.

Статья поступила / Received 26.02.24
Получена после рецензирования / Revised 22.05.24
Принята в печать / Accepted 01.06.24

Сведения об авторах

Хакимов Голіб Абдулаевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой детской онкологии², директор¹. E-mail: golib_khakov@mail.ru. ORCID: 0009-0007-8377-960

Хакимова Гулноз Голибовна, к.м.н., доцент кафедры детской онкологии², врач-онколог¹. E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429

Жуманова Феруза Баходир кизи, аспирант отделения детской онкологии¹. E-mail: feruza.xoliqova0409@gmail.com

Орифоновна Гульзодакхон Пулатжон кизи, онколог-химиотерапевт³. E-mail: gulzodakhon.orifonova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4576-3223

Кадыров Шерзод Шакирович, ассистент кафедры детской онкологии², зав. торако-абдоминальным отделением¹. E-mail: sherzod.sh@mail.ru. ORCID: 0009-0003-0953-6645

¹ Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Республика Узбекистан

² Кафедра онкологии, детской онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Республика Узбекистан

³ Nano Medical Clinic; Ташкент, Узбекистан

Автор для переписки: Хакимова Гулноз Голибовна. E-mail: hgg_doc@mail.ru

About authors

Khakimov Golib A., DM Sci (habil.), professor, director¹, head of Dept of Pediatric Oncology². E-mail: golib_khakov@mail.ru. ORCID: 0009-0007-8377-960

Khakimova Gulnoz G., PhD Med, oncologist at Dept of Chemotherapy¹, assistant at Dept of Oncology². E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429

Djumanova Feruza Bakhodir kizi, graduate student at Dept of Pediatric Oncology¹. E-mail: feruza.xoliqova0409@gmail.com

Orifonova Gulzodakhon Pulatjon kizi, medical oncologist³. E-mail: gulzodakhon.orifonova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4576-3223

Kadyrov Sherzod Sh., assistant at Dept of Pediatric Oncology². Head of the thoraco-abdominal department¹. E-mail: sherzod.sh@mail.ru. ORCID: 0009-0003-0953-6645

¹ Tashkent city filial of Republic Specialized Medical-Practical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

³ Nano Medical Clinic, Tashkent, Uzbekistan

Corresponding author: Khakimova Gulnoz G. E-mail: hgg_doc@mail.ru.

Для цитирования: Хакимов Г.А., Хакимова Г.Г., Жуманова Ф.Б., Орифоновна Г.П., Кадыров Ш.Ш. Клинический случай гигантской экстрагастроинтестинальной опухоли забрюшинного пространства и обзор литературы. *Медицинский алфавит*. 2024; (17): 38–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-38-42>

For citation: Khakimov G.A., Khakimova G.G., Djumanova F.B., Orifonova G.P., Kadyrov Sh. Sh. Clinical case of a giant extragastrointestinal tumor of the retroperitoneum and review of the literature. *Medical alphabet*. 2024; (17): 38–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-38-42>



DOI: 10.33667/2078-5631-2024-17-42-48

Промежуточные результаты проспективного рандомизированного одноцентрового исследования III фазы по сравнению режимов mFOLFIRINOX и mFOLFOX6 в первой линии лечения HER2-негативной аденокарциномы желудка

Д. А. Гаврилова, Н. С. Бесова, Е. С. Обаревич, Г. Г. Макиев, А. Б. Райс, Е. В. Артамонова, И. С. Стилиди, А. А. Трякин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Учитывая неудовлетворительные результаты лечения диссеминированного рака желудка (ДРЖ), остается актуальным вопрос о поиске новых опций лекарственного лечения. Согласно некоторым литературным данным, применение химиотерапевтического триплета в первой линии улучшает показатели выживаемости пациентов. В промежуточном анализе проспективного рандомизированного исследования III фазы рассматривается сравнение химиотерапевтических режимов mFOLFIRINOX и mFOLFOX6 в первой линии лечения HER2-негативной аденокарциномы желудка. При промежуточном анализе достоверно выявить различия между пациентами, получившими mFOLFIRINOX или mFOLFOX6, в отношении первичной конечной точки мВБП удалось лишь в группе больных с диссеминацией процесса в забрюшинные лимфоузлы. В целом по результатам данной работы можно сделать вывод, что большинство пациентов не нуждается в интенсификации первой линии лечения аденокарциномы желудка в виде проведения химиотерапии в режиме mFOLFIRINOX. Однако окончательные выводы об эффективности тройной комбинации позволят сделать лишь финальные результаты по завершении всего исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак желудка, первая линия химиотерапии, FOLFIRINOX, mFOLFOX6.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Interim results of a prospective randomised single-centre phase III study comparing mFOLFIRINOX and mFOLFOX6 regimens in the first-line treatment of HER2-negative gastric adenocarcinoma

D. A. Gavrilova, N. S. Besova, E. S. Obarevich, G. G. Makiev, A. B. Rays, E. V. Artamonova, I. S. Styliidi, A. A. Tryakin,

N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

SUMMARY

Given the poor treatment outcomes of disseminated gastric cancer (dGC), the search for new drug treatment options remains a pressing issue. According to some literature, the use of a chemotherapeutic triplet in the first line improves patient survival rates. An interim analysis of a prospective randomised phase III trial examines the comparison of the chemotherapeutic regimens mFOLFIRINOX and mFOLFOX6 in the first-line treatment of HER2-negative gastric adenocarcinoma. In this interim analysis, significant differences between patients receiving mFOLFIRINOX or mFOLFOX6 regarding the primary endpoint of mVBP were detected only in the group of patients with dissemination to the retroperitoneal lymph nodes. Overall, based on the results of this work, it can be concluded that the majority of patients do not require intensification of first-line treatment for gastric adenocarcinoma in the form of mFOLFIRINOX chemotherapy. However, final conclusions on the efficacy of the triple combination can only be drawn upon completion of the entire study.

KEYWORDS: gastric cancer, first-line chemotherapy, FOLFIRINOX, mFOLFOX6.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is no conflict of interest.

Введение

Рак желудка (РЖ) остается нозологией с крайне неблагоприятным прогнозом, занимая 5-е место в структуре онкологической заболеваемости и 4-е – по причине смертности в мире [1]. В 2020 году, по данным мировой статистики, выявлено более миллиона новых случаев РЖ [2]. Учитывая агрессивность заболевания, пациенты нуждаются в системной периоперационной химиотерапии уже на ранних стадиях (cT2N0M0). Для больных с нерезектабельным или диссеминированным процессом лекарственная терапия остается единственной опцией лечения. С целью улучшения показателей выживаемости в последние годы активно ведется поиск мишеней для внедрения таргетной терапии. В некоторых группах больных, таких как гиперэкспрессия/амплификация HER2, наличие микросателлитной нестабильности (MSI), статус PD-L1 CPS=5 или более, удалось значимо повысить эффективность лечения. Однако частота выявления указанных мишеней не высока. Например, частота MSI при диссеминированном раке желудка (дРЖ), по данным исследования Checkmate 649, не превышает 2,78% [3]. Таким образом, для большей части пациентов с метастатическим или нерезектабельным процессом единственной опцией лечения остается системная химиотерапия.

На протяжении долгого времени стандартным подходом является применение в первой линии дуплетов с включением платины и фторпиримидинов. Оксалиплатин имеет преимущества перед цисплатином: более благоприятный профиль токсичности, значимое повышение эффективности терапии у пациентов старшей возрастной группы [4]. Многочисленные исследования по изучению эффективности режимов химиотерапии в 1-й линии лечения рака желудка показывают схожие результаты: медиана общей выживаемости (мОВ) не превышает 13 мес., а медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) – 7 мес. [4–6].

Для повышения эффективности лечения была предпринята попытка интенсификации режима химиотерапии

1-й линии. Одной из первых значимых работ в этой области стало многоцентровое рандомизированное исследование III фазы по изучению дуплета CF в сравнении с триплетом DCF. Добавление доцетаксела к дуплету 5-ФУ и цисплатина статистически значимо улучшило показатели выживаемости: мВБП составила 5,6 и 3,7 (p=0,0004), мОВ – 9,2 и 8,6 мес. (p=0,02) для триплета и дуплета соответственно. Однако эти улучшения были достигнуты ценой значимой токсичности [7]. С целью снижения частоты НЯ при применении стандартного режима DCF в исследовании II фазы проведено сравнительное исследование его модифицированного варианта (mDCF). Авторам удалось улучшить показатели общей выживаемости (ОВ), однако статистическая разница не была достоверной, при этом частота НЯ была значимо ниже в группе двухнедельного режима [8]. Перспективным представляется изучение режима FOLFIRINOX в 1-й линии лечения дРЖ, учитывая его высокую эффективность в лечении других нозологий желудочно-кишечного тракта, таких как колоректальный рак и рак поджелудочной железы. Так, в американском исследовании II фазы H. Park и соавт. удалось достичь мВБП 8,4 мес., а мОВ – 15,5 мес. [9]. В 2023 году опубликованы результаты первого проспективного многоцентрового рандомизированного исследования III фазы GASTFOX-PODIGE 51, в котором изучалась эффективность и токсичность режимов FLOT и FOLFOX. [10] Авторам удалось значимо увеличить показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) при применении триплета в группе больных младшей возрастной группы (<65 лет), в условиях отсутствия симптомов основного заболевания (ECOG=0), при аденокарциноме диффузного подтипа по классификации Lauren. Однако в индийском рандомизированном исследовании III фазы по изучению эффективности дуплетов (XELOX/FOLFOX) с добавлением или без доцетаксела триплеты не показали своего превосходства, а наоборот, ухудшили показатели ОВ [11].

Таким образом, в настоящий момент имеются противоречивые данные по эффективности применения тройных комбинаций в первой линии лечения диссеминированного и нерезектабельного РЖ. Из представленных результатов

Таблица 1
Характеристика пациентов, вошедших в анализ

Характеристика	Режим		p
	Триплет (n=100) n (%)	Дуплет (n=115) n (%)	
Возраст, медиана (min-max)	59 (20–76)	58 (34–74)	
Возраст ≥ 65 лет	20 (20%)	29 (25,2%)	0,363
Пол, n (%):			
- женщины	42 (42%)	45 (39,1%)	0,669
- мужчины	58 (58%)	70 (60,9%)	
ECOG, n (%):			
0	9 (9%)	16 (13,9%)	0,262
1	85 (85%)	94 (81,7%)	0,523
2	6 (6%)	5 (4,3%)	0,584
Локализация перв. очага, n (%)			
КЭП	11 (11%)	17 (14,8%)	0,411
Другие отделы	89 (89%)	98 (85,2%)	
Гистологический подтип, n (%)			
G1–G2	18 (18%)	34 (29,5%)	0,048
G3 + перстневидно-клеточная + муцинозная	55 (55%)	75 (65,2%)	0,127
Морфологический тип по классификации Lauren, n (%)			
кишечный	29 (30,2%)	41 (39%)	0,189
диффузный	49 (51%)	52 (49,5%)	0,830
смешанный	14 (14,6%)	9 (8,6%)	0,181
неклассифицируемый	4 (4,2%)	3 (2,9%)	0,708
Не указан	4 (4%)	10 (8,7%)	0,270
Радикальное удаление первичной опухоли в анамнезе, n (%)	6 (6%)	9 (7,8%)	0,600
Количество зон метастазирования, n (%):			
1–2	77 (77%)	88 (76,5%)	0,934
3 и более	23 (23%)	27 (23,5%)	
Зоны метастазирования, n (%):			
- легкие	0 (0%)	2 (1,7%)	0,501
- плеврит	3 (3%)	7 (6,1%)	0,351
- печень	21 (21%)	20 (17,4%)	0,502
- брюшина	62 (62%)	77 (67%)	0,449
- асцит	33 (33%)	39 (33,9%)	0,888
- яичники	13/42 (30,9%)	11/45 (24,4%)	0,497
- мягкие ткани	3 (3%)	3 (2,6%)	0,963
- кости	8 (8%)	9 (7,8%)	
- надключичные лимфатические узлы	12 (12%)	14 (12,2%)	0,969
- внутригрудные лимфатические узлы	8 (8%)	9 (7,8%)	0,963
- забрюшинные лимфатические узлы	32 (32%)	39 (33,9%)	0,767
Количество проведенных циклов ХТ, n (%):			
- 1–3	5 (5%)	7 (6,1%)	0,729
- 4–6	7 (7%)	14 (12,2%)	0,202
- 7–9	88 (88%)	94 (81,7%)	0,204

можно сделать вывод, что триплеты улучшают показатели выживаемости в определенных группах больных. Продолжается поиск оптимальной комбинации препаратов для больных ДРЖ и кардиоэзофагеального перехода (КЭП).

Материалы и методы

В ноябре 2019 года в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ инициировано одноцентровое проспективное рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности и токсичности режима mFOLFIRINOX в сравнении с mFOLFOX6 в качестве первой линии терапии пациентов с диссеминированной или нерезектабельной HER2-негативной аденокарциномой желудка и КЭП (ClinicalTrials.gov identifier: NCT04442984). В данной статье представлены промежуточные результаты сравнительной оценки эффективности и переносимости двух- и трехкомпонентного режимов лечения.

В исследование включались больные, удовлетворяющие критериям протокола: верифицированная аденокарцинома желудка или КЭП, наличие отдаленных метастазов или нерезектабельный местно-распространенный процесс, возраст пациентов от 18 до 75 лет включительно, статус ECOG 0–2. В протокол не включались больные, ранее получавшие лекарственное лечение по поводу ДРЖ. Исключение составляет группа больных, получивших периоперационную или адъювантную химиотерапию по поводу резектабельного РЖ, в случае регистрации прогрессирования заболевания через 6 месяцев или более после окончания лечения. К другим факторам исключения относились значимое нарушение функций органов, ожидаемая продолжительность жизни менее 12 недель, осложненные формы рака желудка (перфорация, пенетрация, активное желудочное кровотечение, декомпенсированный стеноз), первично-множественные злокачественные заболевания. Распределение больных в соотношении 1:1 осуществлялось с помощью рандомизатора (программы) Oncorproct. Факторами стратификации являлись: наличие/отсутствие первичного очага, возраст (до 65 vs. 65 и старше), локализация первичной опухоли (КЭП vs желудок), степень дифференцировки (G1-G2 vs. G3-перстневидноклеточный рак), количество отдаленных зон метастазирования (1–2 vs. 3 и более).

Пациенты получали в качестве лекарственной терапии 1-й линии режим mFOLFIRINOX (Иринотекан 180 мг/м² в 1-й день + Оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день + Кальция фолиат 200 мг/м² в/в в 1-й день + 5-ФУ 250 мг/м² в/в струйно в 1-й день с последующей непрерывной в/в инфузией 5-ФУ в дозе 2200 мг/м² длительностью 48 часов) или mFOLFOX6 (Оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день + Кальция фолиат 400 мг/м² 2 часа в/в инфузия в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м² в/в струйно в 1-й день с последующей непрерывной в/в инфузией 5-ФУ в дозе 2400 мг/м² длительностью не менее 46 часов), начало очередного цикла лечения – на 15-й день.

Запланированный объем лекарственной терапии 1-й линии составлял 18 недель лечения (или 9 циклов). Контрольное обследование проводилось каждые три курса химиотерапии, интерпретация результатов оценивалась по критериям RECIST 1.1. Лекарственная терапия 1-й

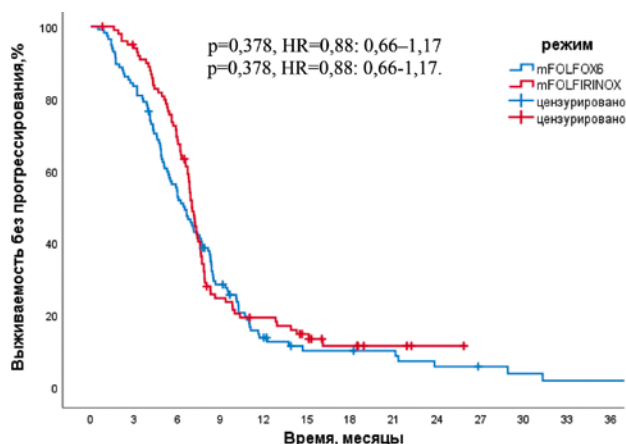


График 1. мВБП пациентов ДРЖ в зависимости от режима химиотерапии 1-й линии

линии прекращалась досрочно в случае регистрации прогрессирования основного заболевания или неприемлемой токсичности. При возникновении НЯ их оценка проводилась согласно СТС AE v. 5.0; редукция доз препаратов осуществлялась на основании протокола исследования.

Первичной конечной точкой исследования является улучшение показателей ВБП при применении триплета FOLFIRINOX в сравнении с дуплетом mFOLFOX6. Статистическая гипотеза: с целью уменьшения риска прогрессирования до значения отношения рисков (ОР) 0,73 и увеличения мВБП с 5,0 до 6,74 мес. при мощности исследования 82%, $\alpha=0,05$ (односторонний р: FOLFIRINOX>mFOLFOX), потерь данных 10% пациентов необходимо включить в исследование по 163 больных в каждую группу. К вторичным конечным точкам относятся изучение мОВ, ЧОО, оценка переносимости, токсичности.

Результаты

Набор в исследование, начавшийся в ноябре 2019 г., завершен в апреле 2024 г. В настоящий анализ включен 221 пациент: 104 – в группу mFOLFIRINOX и 117 – FOLFOX. 4 больных из группы триплета и 2 рандомизированные на дуплет не получали лечение в рамках протокола и были исключены из анализа по причине выявления гиперэкспрессии HER2: в оценку вошли 215 больных: 100 – mFOLFIRINOX, 115 – mFOLFOX6. При анализе из группы дуплета зарегистрировано 104 случая прогрессирования (90,4%), на триплете – 84 (84%) при медиане наблюдения 17,6 мес. Пациенты в обеих группах были сбалансированы по основным признакам. Одним из факторов, который значимо различался у больных, является частота встречаемости аденокарциномы низкой степени злокачественности: она преобладала в группе дуплетов ($p=0,048$). Медиана возраста пациентов на режиме mFOLFIRINOX составила 59 лет, а на mFOLFOX6 – 58. В исследовании преобладали больные младшей возрастной группы, количество пациентов пожилого возраста составило 20% при применении триплета и 25,2% – на дуплете. Несколько выше отмечена частота заболевания в мужской популяции, нежели в женской. Наиболее часто пациенты, включенные в исследование, имели статус ECOG 1: 85% на триплете и 81,7% – на дуплете. Преобладающая группа больных представлена аденокарциномой низкой степени дифференцировки (G3) или перстневидно-клеточным

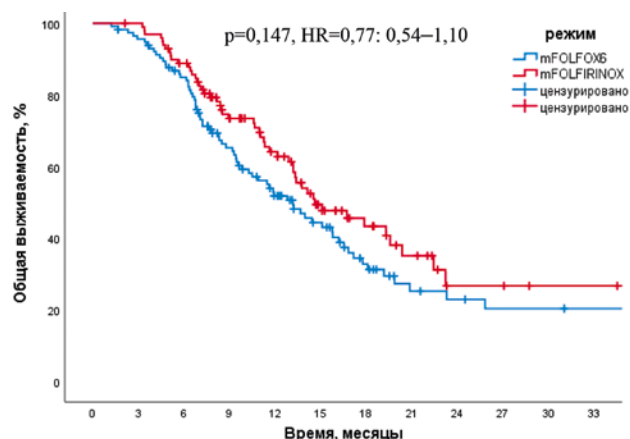


График 2. мОВ пациентов ДРЖ в зависимости от режима химиотерапии 1-й линии

вариантом. 51% больных в группе mFOLFIRINOX и 49,5% в группе mFOLFOX6 имели диффузный подтип опухоли по классификации Lauren. Хирургическое лечение по поводу локализованного РЖ в анамнезе отмечено у 6 и 7,8% больных при применении триплета и дуплета соответственно. В обеих группах диссеминация по брюшине наблюдалась чаще других зон отдаленного метастазирования. Детальная характеристика больных представлена в *таблице 1*.

При анализе ВБП, которая является первичной конечной точкой исследования, статистически значимо не различалась при применении двух режимов (*график 1*): мВБП для FOLFOX составила 6,5 мес. (95% ДИ: 5,54–7,46 мес.), а для mFOLFIRINOX – 7,0 мес. (95% ДИ: 6,61–7,38 мес.), $p=0,378$, HR=0,88; 0,66–1,17.

При подгрупповом анализе удалось выявить группу пациентов, которые получали наибольший выигрыш от назначения тройной комбинации: при метастатическом поражении забрюшинных лимфатических узлов мВБП достоверно была выше (7,2 мес. против 4,87 мес. на дуплете, $p=0,019$). Подробные результаты подгруппового анализа в отношении мВБП представлены в *таблице 2*.

Необходимо отметить, что при локализации первичного очага в теле желудка, а также при метастазировании в надключичные лимфоузлы отмечена тенденция к улучшению показателей мВБП при назначении триплета. В остальных подгруппах значимых различий при анализе не выявлено.

При оценке общей выживаемости достоверной разницы в показателях не отмечено (*график 2*): мОВ в подгруппе mFOLFIRINOX – 14,63 мес. (95% ДИ: 10,51–8,75 мес.), FOLFOX – 13,71 мес. (95% ДИ: 10,46–15,88 мес.), из них цензурировано 51 и 72 пациента соответственно ($p=0,147$, HR=0,77; 0,54–1,10).

При подгрупповом анализе данных в отношении мОВ (*табл. 3*) выявлена группа больных с удовлетворительным общим статусом (ECOG=1), которая получила тройную комбинацию и имела тенденцию к увеличению мОВ. В других исследованных группах различий отмечено не было.

При оценке непосредственной эффективности режимов mFOLFOX6 и mFOLFIRINOX достоверных различий не выявлено (*табл. 4*). У пациентов с олигометастатической болезнью в случае конверсии отдаленных проявлений заболевания и длительности интервала без признаков

Таблица 2
Подгрупповой анализ по мВБП

Фактор	Триплет	Дуплет	ОР (95% ДИ)	p
Возраст < 65 лет	6,83 (6,49–7,18)	6 (4,85–7,15)	0,96 (0,69–1,32)	0,780
Возраст ≥ 65 лет	7,7 (7,39–8,01)	7,7 (5,46–9,94)	0,80 (0,43–1,51)	0,491
Возраст < 70 лет	6,9 (6,60–7,20)	6 (4,92–7,08)	0,89 (0,66–1,21)	0,468
Возраст ≥ 70 лет	7,83 (6,86–8,80)	8,3 (6,83–9,77)	0,83 (0,33–2,09)	0,690
Мужчины	7,13 (6,64–7,62)	6,23 (5,00–7,46)	0,85 (0,58–1,25)	0,405
Женщины	6,9 (6,32–7,48)	6,63 (4,91–8,35)	0,90 (0,57–1,41)	0,644
ECOG 0	8 (7,50–8,50)	7,63 (6,51–8,75)	0,66 (0,25–1,74)	0,401
ECOG 1	7,03 (6,63–7,43)	6,23 (5,17–7,29)	0,85 (0,62–1,16)	0,299
ECOG 2	NA	6 (2,07–9,93)	1,82 (0,45–7,40)	0,404
КЭП	7,3 (6,51–8,09)	7,53 (6,23–8,83)	1,23 (0,55–2,77)	0,618
Не КЭП	7 (6,60–7,40)	6 (4,84–7,16)	0,84 (0,62–1,15)	0,278
Проксимальный отдел	7,17 (6,76–7,58)	5,6 (3,85–7,35)	0,80 (0,54–1,19)	0,268
Тело	7,57 (6,76–8,38)	6 (3,36–8,64)	0,45 (0,18–1,09)	0,076
Антральный отдел	NA	NA	NA	NA
Субтотальный	6,2 (5,80–6,60)	8,27 (4,60–11,94)	1,26 (0,60–2,66)	0,542
Тотальный	NA	NA	NA	NA
G1–G2	7,83 (7,50–8,16)	7,7 (5,93–9,47)	0,57 (0,28–1,14)	0,111
G3 + перстневидно-клеточная + муцинозная	6,8 (6,35–7,26)	5,43 (4,27–6,59)	0,89 (0,64–1,23)	0,481
Lauren кишечный	7,7 (6,63–8,77)	7,7 (6,26–9,14)	0,81 (0,47–1,39)	0,442
Lauren диффузный	6,83 (6,24–7,42)	5,5 (3,50–7,50)	0,84 (0,56–1,28)	0,424
Радикальное удаление первичной опухоли	6,2 (3,80–8,60)	8,33 (7,75–8,914)	2,32 (0,72–7,43)	0,156
Зона mts = 1	7,13 (6,63–7,63)	8,23 (7,15–9,31)	1,06 (0,69–1,62)	0,796
Зона mts > 1	6,9 (6,17–7,63)	4,97 (4,17–5,77)	0,79 (0,53–1,18)	0,241
Зона mts > 2	6,7 (5,61–7,79)	4,87 (4,36–5,38)	1,00 (0,56–1,80)	0,997
Mts в легких	NA	NA	NA	NA
Плеврит	6,7 (3,87–9,53)	4,07 (1,84–6,30)	0,34 (0,07–1,69)	0,188
Mts в печени	7 (6,82–7,18)	4,87 (4,57–5,18)	0,90 (0,46–1,78)	0,740
Mts по брюшине	6,7 (5,77–7,63)	4,97 (4,42–6,52)	1,01 (0,62–1,65)	0,959
Асцит	7 (6,62–7,38)	6,5 (5,54–7,46)	0,88 (0,66–1,17)	0,380
Mts в яичниках	6,77 (4,38–9,16)	5,3 (2,79–7,81)	0,83 (0,34–2,01)	0,676
Mts в мягких тканях	NA	NA	NA	NA
Mts в костях	7,7 (5,90–9,50)	5,07 (1,74–8,40)	0,70 (0,25–1,95)	0,496
Mts в надключичных лимфатических узлах	7,57 (6,81–8,25)	4,1 (1,61–6,59)	0,44 (0,18–1,03)	0,060
Mts во внутригрудных лимфатических узлах	6,83 (4,47–9,19)	4,73 (4,26–5,20)	0,64 (0,24–1,73)	0,378
Mts в забрюшинных лимфатических узлах	7,2 (6,26–8,15)	4,87 (3,52–6,22)	0,54 (0,32–0,90)	0,019

Таблица 3
Подгрупповой анализ по мОВ

Фактор	Триплет	Дуплет	ОР (95% ДИ)	p
Возраст < 65 лет	14,13 (10,89–17,37)	13,17 (8,54–17,80)	0,87 (0,58–1,30)	0,499
Возраст ≥ 65 лет	16,73 (11,08–22,39)	13,23 (11,01–15,45)	0,59 (0,28–1,26)	0,174
Возраст < 70 лет	14,53 (12,56–16,50)	13,17 (9,65–16,69)	0,84 (0,58–1,22)	0,368
Возраст ≥ 70 лет	NA	13,23 (9,35–17,12)	0,41 (0,12–1,38)	0,150
Мужчины	13,77 (10,96–16,68)	13,23 (10,04–16,42)	0,85 (0,54–1,34)	0,485
Женщины	17,87 (13,17–22,57)	12,8 (7,31–18,29)	0,66 (0,37–1,18)	0,158
ECOG 0	NA	NA	NA	NA
ECOG 1	15,1 (10,85–19,35)	13,23 (9,24–17,22)	0,71 (0,48–1,04)	0,080
ECOG 2	10,6 (5,04–16,16)	8,77 (6,12–11,42)	0,61 (0,15–2,54)	0,611
КЭП	23,23 (8,21–38,25)	13,23 (10,76–15,70)	0,63 (0,23–1,73)	0,372
Не КЭП	14,63 (11,17–18,09)	11,93 (7,75–16,12)	0,78 (0,53–1,15)	0,210
Проксимальный отдел	14,13 (12,02–16,24)	10,27 (7,72–12,82)	0,76 (0,49–1,17)	0,214
Тело	NA	13,17 (7,36–18,98)	1,02 (0,33–3,20)	0,974

прогрессирования 3,5 мес. было выполнено радикальное хирургическое лечение: 3 пациента в группе дуплета и 4 в группе триплета (p=0,708).

Токсичность режимов mFOLFIRINOX и FOLFOX в первой линии дРЖ и КЭП представлена в таблице 5.

Токсичность режима mFOLFIRINOX ожидаемо оказалась более высокой (табл. 4). Наиболее частым НЯ III–VI ст. оказалась нейтропения: 42 % при применении триплета и 25,2 % – на дуплете (p=0,09), что реализовалось в более высокую частоту развития фебрильной нейтропении при назначении тройной комбинации (6 % против 0,8 %, p=0,056), а также большее число назначений Г-КСФ (45 % против 20,9 %, p<0,001). Тромбоцитопении I–II ст. встречались в обеих группах с практически одинаковой частотой: 22 % при назначении mFOLFIRINOX, 24,3 % – при FOLFOX. Тромбоцитопения тяжелой степени зарегистрирована лишь у одного пациента при применении тройной комбинации.

Из негематологической токсичности наиболее часто встречались диарея, тошнота и рвота. Добавление иринотекана к платиновому дуплету привело к увеличению частоты диареи, в том числе III–IV ст. (p=0,049). Тошнота и рвота I–II ст. при применении тройной комбинации встречались достоверно чаще, чем на дуплете (45 % против 27,8 % при p=0,009; 16 % против 4,3 % при p=0,004 соответственно). Астения III–IV ст. регистрировалась только на режиме mFOLFIRINOX, чего не отмечено на FOLFOX. Частота встречаемости гепатотоксичности I–II ст. чаще наблюдалась при назначении триплета (42 % против 29,6 %), однако различия были недостоверны (p=0,057), а тяжелая степень и вовсе отмечена с одинаковой частотой (p=1,000). Более токсичный триплет потребовал редукцию доз препаратов у 44 % пациентов, что было статистически значимо чаще (p=0,019) по сравнению с дуплетом – в 28,7 %. Несмотря на это, подавляющая часть больных завершили полный объем лечения в обеих группах, из-за нежелательных явлений лечение не было прервано ни у одного из пациентов.

Обсуждение

В настоящий момент проблема лечения больных ДРЖ окончательно не решена, активный поиск новых мишеней, а также комбинаций химиопрепаратов остается актуальной задачей для онкологов. Одним из способов оптимизации лечения для улучшения отдаленных результатов лечения может быть интенсификация первой линии химиотерапии. Несмотря на то что в мире было проведено немало исследований на предмет изучения дуплетов и триплетов в первой линии ДРЖ, их результаты остаются противоречивыми. В нашем исследовании режим mFOLFIRINOX при промежуточном анализе данных продемонстрировал высокие показатели как МОВ (14,63 мес.), так и мББП (7,0 мес.). Эти данные схожи с результатами ранее упомянутого американского исследования II фазы, где триплет изучался в первой линии лечения больных ДРЖ [9]. Несмотря на это, при сравнении со стандартным режимом mFOLFOX6 в результате нашего исследования статистической достоверности достигнуто не было. Однако необходимо отметить, что в нашем исследовании эффективность дуплета оказалась выше, чем в ранее проведенных рандомизированных исследованиях. Так, в исследовании GASTFOX МОВ составила 12,6 мес., мББП – 5,98 мес., а в индийском исследовании DOC-GC МОВ на дуплете хоть и была выше, чем при применении тройной комбинации, но достигла лишь 10,01 мес., мББП – 7,06 [10–11].

При подгрупповом анализе отмечено, что у когорты больных с диссеминацией в забрюшинные лимфоузлы mFOLFIRINOX является предпочтительным режимом лечения в отношении мББП (7,2 мес. против 4,87 на дуплете, $p=0,019$), однако эти результаты не транслировались в увеличение ОВ. В аналогичном анализе в отношении МОВ не удалось выделить группу больных, которая бы достоверно получила выигрыш от назначения триплета. Отметим лишь пациентов со статусом ECOG 1, которые имели тенденцию к увеличению МОВ при назначении mFOLFIRINOX (15,1 мес. против 13,23 мес. на mFOLFOX6, $p=0,080$). Высокоэффективное лечение у отобранной группы пациентов

Антральный отдел	NA	NA	NA	NA
Субтотальный	NA	13,97 (13,25–14,69)	0,79 (0,24–2,59)	0,695
Тотальный	NA	NA	NA	NA
G1–G2	19,57 (9,88–29,26)	15,1 (11,19–19,01)	0,76 (0,35–1,68)	0,499
G3 + перстневидно-клеточная + муцинозная	14,53 (12,59–16,47)	10,9 (8,47–13,33)	0,713 (0,47–1,07)	0,103
Lauren кишечный	35,1 (11,56–58,65)	16,2 (11,18–21,22)	0,70 (0,34–1,41)	0,311
Lauren диффузный	13,77 (9,89–17,65)	10,9 (8,81–12,99)	0,89 (0,54–1,46)	0,644
Радикальное удаление первичной опухоли	NA	NA	NA	NA
Зона mts = 1	16,73 (11,92–21,54)	15,8 (11,67–19,93)	0,92 (0,54–1,57)	0,750
Зона mts > 1	14,13 (11,28–16,98)	9,8 (5,64–13,96)	0,70 (0,43–1,15)	0,164
Зона mts > 2	13,4 (5,73–21,07)	15,1 (5,99–24,21)	1,08 (0,51–2,29)	0,833
Mts в легких	NA	NA	NA	NA
Плеврит	NA	18,1 (7,42–28,78)	0,49 (0,05–4,79)	0,540
Mts в печени	13,4 (6,86–19,94)	9,2 (0,63–17,77)	0,59 (0,26–1,32)	0,588
Mts по брюшине	14,53 (10,12–18,94)	13,23 (10,09–16,37)	0,85 (0,54–1,34)	0,491
Асцит	13,2 (7,88–18,53)	11,47 (7,35–15,59)	0,93 (0,52–1,67)	0,814
Mts в яичниках	22,43 (8,86–36,01)	10,27 (5,26–15,28)	0,56 (0,19–1,62)	0,284
Mts в мягких тканях	NA	NA	NA	NA
Mts в костях	11,27 (3,60–18,94)	11,87 (3,41–20,33)	0,73 (0,19–2,76)	0,645
Mts в надключичных лимфатических узлах	13,2 (3,24–23,16)	9,57 (5,62–13,52)	0,78 (0,30–2,05)	0,616
Mts во внутригрудных лимфатических узлах	NA	14,43 (4,77–24,09)	1,85 (0,56–6,12)	0,317
Mts в забрюшинных лимфатических узлах	13,2 (9,59–16,81)	8,77 (5,14–12,40)	0,64 (0,35–1,17)	0,147

Таблица 4
Непосредственная эффективность исследуемых режимов

Эффект	Режим		p
	Триплет (n=100)	Дуплет (n=115)	
	n (%)	n (%)	
Объективный эффект	28 (28%)	20 (17,4%)	0,153
Контроль роста опухоли	74 (74%)	73 (63,5%)	0,521

Таблица 5
Токсичность исследуемых режимов

Вид токсичности	mFOLFIRINOX, n=100	mFOLFOX6, n=115	p	mFOLFIRINOX, n=100	mFOLFOX6, n=115	p
	I–II, n (%)	I–II, n (%)		III–IV, n (%)	III–IV, n (%)	
Нейтропения	23 (23%)	22 (20,4%)	0,825	42 (42%)	29 (25,2%)	0,009
Фебр. нейтропения	–	–	NA	6 (6%)	1 (0,8%)	0,056
Г-КСФ	–	–	NA	45 (45%)	24 (20,9%)	<0,001
Тромбоцитопения	22 (22%)	28 (24,3%)	0,685	1 (1%)	–	0,468
Гепатотоксичность	42 (42%)	34 (29,6%)	0,057	1 (1%)	2 (1,7%)	1,000
Тошнота	45 (45%)	32 (27,8%)	0,009	2 (2%)	–	0,219
Рвота	16 (16%)	5 (4,3%)	0,004	1 (1%)	–	0,468
Астения	86 (86%)	102 (88,7%)	0,552	7 (7%)	–	0,005
Мукозиты	11 (11%)	7 (6,1%)	0,195	–	–	NA
Диарея	43 (43%)	14 (12,2%)	<0,001	4 (4%)	–	0,049
Полинейропатия	23 (23%)	22 (19,1%)	0,486	–	–	NA
Кожная	2 (2%)	2 (1,7%)	1,000	–	–	NA
Редукция доз	–	–	NA	44 (44%)	33 (28,7%)	0,019

позволило достичь полной регрессии отдаленных метастазов и в ряде случаев выполнить радикальную операцию. Данный подход был инициирован в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина с 2012 г. и имплементирован в клиническую практику в настоящее время [12]. Однако большинство пациентов не нуждаются в лечении тройной комбинацией препаратов в первой линии лечения ДРЖ, необходимо продолжить поиск подгрупп, которые получают от этого максимальный эффект. В настоящий момент исследование продолжается.

Лечение триплетом mFOLFIRINOX привело к более частому развитию нейтропении, в том числе фебрильной. Однако частота ее встречаемости (6%) не требует назначения первичной Г-КСФ профилактики. Негематологическая токсичность, которая также встречалась чаще на тройной комбинации, требует от врача более тщательного наблюдения, а также своевременного назначения симптоматической терапии. Несмотря на более высокую токсичность, не было зарегистрировано ни одного случая летального исхода по причине НЯ ни в одной из исследуемых групп. В целом оба режима оказались приемлемыми по переносимости.

Заключение

При промежуточном анализе данных пациентов, получивших триплет mFOLFIRINOX или дуплет mFOLFOX6, достоверно выявить различия в эффективности в отношении мВБП удалось лишь в группе больных с диссеминацией процесса в забрюшинные лимфоузлы. Однако окончательные выводы об эффективности тройной комбинации позволят сделать лишь финальные результаты по завершении всего исследования.

Список литературы / References

1. Smyth E. C., Nilsson M., Grabsch H. I. et al. Gastric cancer. *Lancet*. 2020; 396 (10251): 635–48. Doi:10.1016/s0140-6736(20)31288-5
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin DM., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J. Cancer*. 2021. DOI: 10.1002/ijc.33588
3. Janjigian Y. Y., Shitara K., Moehler M. et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 398: 27–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2
4. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, Rethwisch V, Seipelt G, Homann N, Wilhelm G, Schuch G, Stoeckhmer J, Derigs

- HG, Hegewisch-Becker S, Grossmann J, Pauligk A, Atmaca A, Bokemeyer C, Knuth A, Jäger E; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J. Clin. Oncol*. 2008 Mar 20; 26 (9): 1435–42. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9378
5. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W, Toh Y, Nagaie T, Takagi S, Yamamura Y, Yanaoka K, Orita H, Takeuchi M. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008 Mar; 9 (3): 215–21. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70035-4
 6. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PL. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2009 Apr; 20 (4): 666–73. DOI: 10.1093/annonc/mdn717
 7. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *Journal Of Clinical Oncology*. 2006; 24 (31): 4991–4997. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8429
 8. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, Su YB, Ocean A, Capanu M, Mehrotra B, Ritch P, Henderson C, Kelsen DP. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J. Clin. Oncol*. 2015; 33 (33): 3874–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.7465
 9. Park H., Jin R. U., Wang-Gillam A., Suresh R., Rigden C., Amin M., Tan B. R., et al. FOLFIRINOX for the Treatment of Advanced Gastroesophageal Cancers: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6 (8): 1231–1240. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2020
 10. Zaanen A., Bouche O., de la Fouchardiere C., Samalin-Scalzi E., Le Malicot K., Pernot S., et al. 5-fluorouracil and oxaliplatin with or without docetaxel in the first-line treatment of HER2 negative locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (GAST-FOX-PRODIGE 51): A randomized phase III trial sponsored by the FFCD. *Ann Oncol*. 2023; 34 (4): s1318 (A LBA77). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.078>
 11. Ramaswamy A., Bhargava P. G., Biswas D., Kapoor A., Srinivas S., Shetty O., et al. A two-arm randomized open-label prospective design superiority phase III clinical trial to compare the efficacy of docetaxel-oxaliplatin-capecitabine/5 fluorouracil (DOC/F) followed by docetaxel versus CAPOX/mFOLFOX-7 in advanced gastric cancers (DOC-GC study). *Journal of Clinical Oncology*. 2024; 42 (3) suppl (LBA248) <https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3>
 12. Obarevich E. S., Besova N. S., Davydov M. M. et al. Study the effectiveness of a combined approach for treatment of patients with disseminated stomach cancer. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2016; 27(2): 83–88.

Статья поступила / Received 19.05.24

Получена после рецензирования / Revised 25.05.24

Принята в печать / Accepted 01.06.24

Сведения об авторах

Гаврилова Дарья Александровна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАНМ Н. Н. Трапезникова. ORCID: 0009-0008-5996-6965

Бесова Наталья Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственного лечения; НИИ КО им. академика РАН и РАНМ Н. Н. Трапезникова. ORCID: 0000-0002-1693-0523 SPIN ID: 7464-5830

Обаревич Екатерина Сергеевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАНМ Н. Н. Трапезникова. ORCID: 0000-0001-9885-3922

Макиев Георгий Георгиевич, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАНМ Н. Н. Трапезникова. ORCID: 0000-0001-9732-4033

Райс Анастасия Биккоровна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАНМ Н. Н. Трапезникова. ORCID: 0000-0001-5219-2890

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., проф., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения НИИ КО им. академика РАН и РАНМ Н. Н. Трапезникова. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., проф., директор. ORCID: 0000-0002-0493-1166. SCOPUS ID: 6602949492. РИНЦ – SPIN 9622-7106. Author ID: 443520

Трякин Алексей Александрович, д.м.н., проф., зам. директора (НИИ КО) по научной работе, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственного лечения НИИ КО им. академика РАН и РАНМ Н. Н. Трапезникова. ORCID: 0000-0003-2245-214X WOS AAJ-4456-2021. Scopus 55778910600. РИНЦ – SPIN 8638-3526

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Гаврилова Дарья Александровна. E-mail: da.gavrilova onc@gmail.com

Для цитирования: Гаврилова Д. А., Бесова Н. С., Обаревич Е. С., Макиев Г. Г., Райс А. Б., Артамонова Е. В., Стилиди И. С., Трякин А. А. Промежуточные результаты проспективного рандомизированного одноцентрового исследования III фазы по сравнению режимов mFOLFIRINOX и mFOLFOX6 в первой линии лечения HER2-негативной аденокарциномы желудка. *Медицинский алфавит*. 2024; (17): 42–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-42-48>

About authors

Gavrilova Daria A., oncologist of the Chemotherapy Dept № 2 of N. N. Trapeznikov. ORCID: 0009-0008-5996-6965

Besova Natalia S., PhD Med, Leading Researcher of the Chemotherapy Dept № 2 of N. N. Trapeznikov. ORCID: 0000-0002-1693-0523

Obarevich Ekaterina S., oncologist of the Chemotherapy Dept № 2 of N. N. Trapeznikov. ORCID: 0000-0001-9885-3922

Makiev Georgii G., oncologist of the Chemotherapy Dept № 2 of N. N. Trapeznikov. ORCID: 0000-0001-9732-4033

Rays Anastasia B., oncologist of the Chemotherapy Dept № 2 of N. N. Trapeznikov. ORCID: 0000-0001-5219-2890

Artamonova Elena V., MD, professor, head of the chemotherapy Dept № 1 of N. N. Trapeznikov. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Stylidi Ivan S., DM Sci (habil.), Academic of the Russian Academy of Sciences. Professor, Director. ORCID: 0000-0002-0493-1166

Tryakin Alexey A., MD, professor, deputy director (Research Institute CO) on scientific work, head of the chemotherapy Dept № 2 of N. N. Trapeznikov. ORCID: 0000-0003-2245-214X

N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

Corresponding author: Gavrilova Daria A. E-mail: da.gavrilova onc@gmail.com

For citation: Gavrilova D. A., Besova N. S., Obarevich E. S., Makiev G. G., Rays A. B., Artamonova E. V., Stylidi I. S., Tryakin A. A. Interim results of a prospective randomised single-centre phase III study comparing mFOLFIRINOX and mFOLFOX6 regimens in the first-line treatment of HER2-negative gastric adenocarcinoma. *Medical alphabet*. 2024; (17): 42–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-42-48>



Опыт применения лenvатиниба в терапии гепатоцеллюлярного рака в Республиканском онкологическом диспансере Республики Северная Осетия – Алания в 2018–2022 годах. Баланс эффективности и доступности в региональной практике

М. Б. Болиева¹, А. А. Епхив², Л. М. Воронкова¹, Г. Э. Зангионов¹

¹ ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия – Алания, г. Владикавказ, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», г. Владикавказ, Россия

РЕЗЮМЕ

Общая заболеваемость раком печени в Республике Северная Осетия – Алания за последние пять лет остается стабильной. При этом первичное выявление данной патологии происходит на стадии распространенного процесса, что ограничивает возможности условно-радикальной терапии. В республиканском онкологическом диспансере накоплен опыт применения препарата лenvатиниб при распространенном и метастатическом гепатоцеллюлярном раке. В реалиях небольшого регионального диспансера приходится искать баланс эффективности и доступности терапевтических решений для обеспечения всех нуждающихся пациентов. В данной статье был проведен одноцентровый ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения лenvатиниба как без предшествующей терапии, так и после прогрессирования на 1-й линии в условиях реальной клинической практики у пациентов с гепатоцеллюлярным раком на базе Республиканского онкологического диспансера РСО – Алания. Всего в анализ включены 18 пациентов с ГЦР, получавших лenvатиниб в монотерапии. 11 (61 %) пациентов имели сопутствующий вирусный гепатит В или С, 15 (83 %) имели отдаленные метастазы в лимфоузлы, легкие, надпочечники или другие органы. Особенностью данной популяции пациентов является длительный промежуток времени от назначения лекарственной терапии ГЦР до ее фактического начала – в среднем 46 дней с разбросом от 5 до 100 дней. Мы считаем, что задержка старта терапии может сказываться на полученных результатах. Медиана ВВП в 1-й линии терапии лenvатинибом составила 10,1 мес. (2,3 до 13,1 мес.). Медиана ВВП2 у пациентов, получивших 2-ю линию терапии после лечения лenvатинибом в первой линии составила 19,1 мес. 6 (33 %) пациентов получали лenvатиниб во второй линии после прогрессирования на лекарственной терапии в первой линии. Медиана ВВП на второй линии в этом случае составила 5,9 мес. (3,8–7,7 мес.). Лenvатиниб имел управляемый и предсказуемый профиль переносимости. Новых сигналов по безопасности не выявлено. **Заключение.** Применение лenvатиниба в монотерапии у взрослых пациентов с прогрессирующим или неоперабельным гепатоцеллюлярным раком зарекомендовало себя как эффективная стратегия с соблюдением баланса клинической пользы и доступности препарата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепатоцеллюлярная карцинома, ГЦР, тирозинкиназные ингибиторы, ТКИ, сорафениб, лenvатиниб, реальная клиническая практика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют о том, что данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Experience of using lenvatinib in the treatment of hepatocellular cancer at the Republican Oncology Center of the Republic of North Ossetia-Alania in 2018–2022. Balance of efficiency and accessibility in regional practice

M. B. Bolieva¹, A. A. Epkhiev², L. M. Voronkova¹, G. E. Zangionov¹

¹ Republican Oncology Dispensary, Republic of North Ossetia – Alania, Vladikavkaz, Russia

² North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

SUMMARY

The overall incidence of liver cancer in the Republic of North Ossetia-Alania has remained stable over the past five years. Moreover, the initial diagnostic of HCC occurs at widespread stage, which limits the possibilities of cured therapy. The Republican Oncology Clinic has accumulated experience in using the drug lenvatinib for advanced and metastatic hepatocellular cancer. In the realities of a small regional dispensary, and has to find a balance between efficiency and availability of therapeutic options to provide effective therapy for all patients. The authors conducted a single-center retrospective analysis of the effectiveness and safety of lenvatinib in real clinical practice in patients with hepatocellular cancer at the Republican Oncology Center of the Republic of North Ossetia Alania. The analysis included 18 patients with HCC who received lenvatinib monotherapy. 11 (61 %) patients had concomitant viral hepatitis B or C, 15 (83 %) had distant metastases to the lymph nodes, lungs, adrenal glands or other organs. A feature of this patient population is the long period of time from the prescription of drug therapy for HCC to its actual start – on average 46 days, with a range from 5 to 100 days. We believe that a delay in initiating therapy may affect the results obtained. Median PFS in 1st line of lenvatinib therapy was 10.1 months (2.3 months to 13.1 months). Median PFS2 (defined as the time from 1st line treatment on lenvatinib to progression on first subsequent therapy) was 19.1 months. 6 (33 %) patients received lenvatinib in the second line after progression on another drug therapy. The median second-line PFS in this case was 5.9 months (3.8 months-7.7 months). Lenvatinib had a manageable and predictable tolerability profile. No new safety signals were identified. **Conclusion:** The use of lenvatinib as monotherapy in adult patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma has proven to be an effective strategy that balances clinical benefit and availability of the drug.

KEYWORDS: Hepatocellular carcinoma, HCC, tyrosine kinase inhibitors, TKI, sorafenib, lenvatinib, real clinical practice.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that this publication was prepared with the financial support of Eisai. The authors bear full responsibility for the content of the publication and editorial decisions.

Введение

Осетия – Алания является одной из самых многонациональных территорий России. По данным Всероссийской переписи населения 2021 г., на территории республики проживают представители более ста национальностей. На 1 января 2023 г. общая численность населения республики составила 687357 чел.

Республиканский онкологический диспансер в г. Владикавказе имеет в своем составе 345 стационарных коек и поликлинику на 200 посещений в смену.

Несмотря на то что общее количество больных с раком печени в Республике Северная Осетия – Алания остается в последние годы стабильным (табл. 1), беспокоит тенденция к первичному выявлению данной патологии на стадии распространенного процесса (табл. 2, 3, 4) [1, 2].

Более 80% случаев выявляются на 3–4-й стадиях заболевания и не имеют возможности получения радикальной или условно-радикальной терапии. В дополнение в республике недостаточно доступна трансартериальная химиоэмболизация [1, 2].

Таким образом, основным методом терапии рака печени в нашей практике является системная лекарственная терапия.

Порядка 70% случаев рака печени относится к гепатоцеллюлярному раку [1].

Выбор лекарственных опций для этой патологии расширяется, и результаты иммунотерапии превосходят монотерапию ингибиторами тирозинкиназ по показателям эффективности во многих группах пациентов [3].

Ежегодная регистрация новых комбинированных режимов на основе иммунопрепаратов увеличивает финансовую нагрузку на лечебные учреждения, что ограничивает их широкое внедрение. Именно поэтому не теряет актуальность использование леватиниба и сорафениба –таблетированных лекарственных опций, известных и предсказуемых по противоопухолевому ответу и переносимости [4, 5, 6].

Предметом научного интереса стала реальная клиническая практика, сложившаяся в регионе.

Материалы и методы

Моноцетровой ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения леватиниба в условиях реальной клинической практики у пациентов с гепатоцеллюлярным раком был проведен на базе Республиканского онкологического диспансера РСО – Алания. Проанализированы медицинские

Таблица 1
Число больных, состоящих на диспансерном учете на 01.01.2024

	Республика Северная Осетия – Алания (абсолютные числа)					Среднегодовой прирост (2019/2023)
	2019	2020	2021	2022	2023	
Печень и внутрипеченочные протоки	80	95	95	82	80	0,0

Таблица 2
Удельный вес случаев ЗНО с I–II стадией от числа случаев, выявленных в отчетном году (без выявленных посмертно)

	Республика Северная Осетия – Алания					Среднегодовой темп прироста
	2019	2020	2021	2022	2023	
Печень и внутрипеченочные протоки	27,6	25,6	22,0	18,8	14,9	-3,2

Таблица 3
Удельный вес случаев ЗНО с III стадией от числа случаев, выявленных в отчетном году (без выявленных посмертно)

	Республика Северная Осетия – Алания					Среднегодовой темп прироста
	2019	2020	2021	2022	2023	
Печень и внутрипеченочные протоки	17,2	15,4	17,1	18,8	10,6	-1,7

Таблица 4
Удельный вес случаев ЗНО с IV стадией от числа случаев, выявленных в отчетном году (без выявленных посмертно)

	Республика Северная Осетия – Алания					Среднегодовой темп прироста
	2019	2020	2021	2022	2023	
Печень и внутрипеченочные протоки	51,7	59,0	58,5	62,5	74,5	5,7

карты пациентов в системе электронного учета «Барс». Диагноз был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ по гепатоцеллюлярному раку [4]. Данный анализ охватывает период с января 2018 по июнь 2023 г.

В анализ включены 18 пациентов с ГЦР, получавших леватиниб в монотерапии. Распределение по полу мужчины/женщины составило 94/6% соответственно. У 100% пациентов диагноз верифицирован гистологически. Средний возраст пациентов составил 61,3 г. (от 49 до 77). Все пациенты имели статус по шкале ECOG 0–1 [7].

Предшествующее хирургическое лечение было проведено троим пациентам (17%) (1 случай гемигепатэктомии, 1 – трансплантации печени, 1 – резекции печени).

Предшествующая ТАХЭ была проведена 2 (11%) пациентам. Таким образом, менее чем у 30% пациентов ГЦК диагностирован на ранней и промежуточных стадиях.

Больным назначалась таргетная терапия леватинибом в дозе в зависимости от массы тела. При массе тела свыше 60 кг – 12 мг в сутки, при массе тела менее 60 кг – 8 мг в сутки. Нежелательные явления оценивались по классификации СТСАЕ 5.0, коррекция проводилась согласно инструкции по применению препарата. Лекарственная терапия продолжалась до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или отказа пациента от продолжения лечения [8, 9].

В проанализированной клинической практике лечение проводилось до прогрессирования. Отмены в связи с непереносимой токсичностью не наблюдались.

Пациенты получали терапию в амбулаторных условиях, включая регулярные осмотры и контрольные исследования в соответствии с принятыми стандартами лечения.

Характеристики пациентов представлены в таблице 5.

В нашем ретроспективном исследовании леватиниб был назначен в первой линии терапии 12 пациентам (66,7%), во второй линии – 6 пациентам (33,3%). В первой линии терапии перед леватинибом 27,8% (n=5) получили сорафениб 800 мг, 1 пациент

(6%) получил терапию кабозантинибом 40 мг в комбинации атезолизумабом 1200 мг в рамках международного клинического исследования COSMIC-312.

Анализ

Целью данного ретроспективного анализа являлась оценка эффективности и безопасности применения ленватиниба в условиях реальной клинической практики республики Северная Осетия – Алания. В исследование были включены все пациенты, наблюдавшиеся в диспансере с 2019 по 2023 г.

Первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП) на ленватинибе в первой линии. При этом ВБП оценивалась как время от начала таргетной терапии до прогрессирования или летального исхода на фоне ее проведения.

Вторичными конечными точками была медиана ВБП в группе пациентов, получавших ленватиниб во второй линии, и ВБП2, которая рассчитывалась как время от начала терапии ленватинибом в первой линии до прогрессирования заболевания на следующей линии терапии или до смерти по любой причине. Так же оценивалась ВБП у пациентов с вирусной и невирусной этиологией ГЦР.

Ответ на лечение оценивался лечащим врачом по критериям modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (mRECIST) на основании данных компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гепатоспецифическим контрастным препаратом [4, 9].

Нежелательным явлением (НЯ) считался любой неблагоприятный симптом или заболевание, возникшие после начала терапии. Степень тяжести НЯ оценивалась согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0 [7].

Результаты. Эффективность

Обращает на себя внимание длительный промежуток времени от назначения лекарственной терапии ГЦР до ее фактического начала – в среднем 46 дней с разбросом от 5 до 100. Это явление отражает региональную потребность пациентов в получении второго мнения в федеральных научных центрах как на очном приеме, так и в рамках телемедицинской консультации. Мы считаем, что задержка старта терапии может сказываться на полученных результатах.

Все решения об отмене ленватиниба на первой линии принимались по причине прогрессирования заболевания, медиана ВБП в 1-й линии терапии ленватинибом составила 10,1 мес. (2,3 до 13,1 мес.). Этот показатель превышает данные в регистрационном исследовании ленватиниба в 1-й линии REFLECT – 7,4 мес. [4, 5]. Хочется отметить, что три пациента из 12 в нашем исследовании получали ленватиниб в 1-й линии более года. 3 пациента (25%) получили 2-ю линию терапии после прогрессирования на ленватинибе. По одному пациенту на регорафениб, пембролизумаб и сунитиниб. Назначение терапии осуществлялось на основании заключения врачебной комиссии диспансера, исходя из соматического статуса пациента и доступности препаратов, а также предпочтения инфузионной или таблетированной формы. Медиана ВБП2 (время от назначения 1-й линии терапии ленватинибом до прогрессирования на последующей линии) у таких пациентов составила 19,1 мес.

Таблица 5
Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	n=18	Значение (n, %)
Средний возраст (годы)		61,3 (49–77)
ECOG 0–1		18 (100%)
Наличие цирроза (по результатам биопсии)		18 (100%)
Печеночная недостаточность по шкале Чайлд-Пью	Класс А Класс В	6 (30%) 12 (70%)
Наличие вирусного гепатита	Гепатит В Гепатит С	2 (11%) 9 (50%)
Отдаленные метастазы		15 (83,3%)
	Лимфоузлы	10 (55,5%)
	Легкие	5 (27,7%)
	Надпочечники	2 (11%)
	Другое	3 (16,6%)
Первая линия (ленватиниб)		12 (66,7%)
Вторая линия (ленватиниб)		6 (33,3%)
Предшествующее лечение до ленватиниба	сорафениб кабозантиниб + атезолизумаб	5 (27,8%) 1 (6%)
	регорафениб пембролизумаб сунитиниб	1 (6%) 1 (6%) 1 (6%)

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ по гепатоцеллюлярному раку, ленватиниб может применяться в качестве альтернативной опции системной терапии ГЦР в первой линии или во второй линии после иммунотерапии [1, 4]. В наше исследование включены 6 пациентов, получавших ленватиниб во второй линии после прогрессирования на другой лекарственной терапии. Медиана выживаемости без прогрессирования на второй линии в этом случае составила 5,9 мес. (3,8–7,7 мес.).

Также было интересно сравнить данные ВБП пациентов, инфицированных вирусами гепатита В и С и ГЦК без вирусной этиологии. Медиана ВБП у 11 пациентов с ГЦК и вирусным гепатитом составила 16,8 мес., у 7 пациентов без вирусной этиологии – 8,9 мес. Специфическое противовирусное лечение получали 7 пациентов из 11 (63,6%) совместно с противоопухолевой лекарственной терапией.

Результаты. Безопасность

Ленватиниб имел управляемый и предсказуемый профиль переносимости. Новых сигналов по безопасности не выявлено. В нашем исследовании на фоне приема ленватиниба периодически наблюдались нежелательные явления, описанные ниже.

Диарея отмечена у 4 пациентов (все случаи второй степени по CTCAE 5.0). Для купирования данного состояния проводилась отсрочка применения препарата на 3–5 дней с коррекцией питания.

Артериальная гипертензия 2–3-й ст. (АД 150/100–170/110 мм рт. ст.) наблюдалась у 9 пациентов из 18. Скорректирована кардиологом по месту жительства или штатным терапевтом онкодиспансера на фоне приостановки приема препарата до 2 недель.

Общая слабость отмечена у всех пациентов, не выше 1-й степени тяжести. Пациентам была исследована функция щитовидной железы, ни одного случая гипотиреоза не выявлено. Все получили рекомендации по изменению образа жизни.

Исходно две трети пациентов имели печеночную недостаточность класс В по Чайлд-Пью, на момент окончания исследования печеночная недостаточность класса В по Чайлд-Пью отмечена у всех пациентов. Ухудшение функции печени мы не расцениваем как нежелательное явление, связанное с лечением. Для коррекции печеночной недостаточности применялись Ремаксол 400,0 в/в кап × 1 р/д в течение 3–4 дней и р-р Рингера 400,0 в/в капельно в течение 3–4 дней в дневном стационаре нашего диспансера, а также Фосфоглив 2 капсулы 3 р/д и Бициклот 25 мг внутрь 3 р/д амбулаторно до нормализации цифр АЛТ, АСТ, билирубина. Контроль анализов крови каждые 3 дня [10].

Вывод

Лечение рака является крайне ресурсоемким процессом, а в случае гепатоцеллюлярного рака еще и требующим быстрых и точных решений. В мире и в России ежегодно регистрируются комбинации иммуноонкологических препаратов, многие из которых показали превосходящую эффективность по сравнению с классической монотерапией тирозинкиназными ингибиторами в ГЦК. Однако возможности применения данных комбинаций, с учетом затрат на лечение, ограничены и требуют большего внимания к клинической картине для определения пациентов, которые смогут получить максимальную пользу от назначения комбинированных иммуноонкологических опций.

При этом применение лenvатиниба в монотерапии у взрослых пациентов с прогрессирующим или неоперабельным гепатоцеллюлярным раком зарекомендовало себя как эффективная стратегия с соблюдением баланса клинической пользы и доступности препарата.

Анализ собственной рутинной практики применения препарата продемонстрировал улучшение показателя мВБП 10,2 мес. в первой линии терапии.

Также показательны данные об эффективности лenvатиниба у пациентов с вирусным гепатитом, мВБП составила 16,8 мес. Таким образом, выживаемость без прогрессирования на фоне противовирусного лечения оказалась выше, чем у пациентов без вирусного поражения, что расходится с опубликованными данными эффективности лenvатиниба в 1-й линии при невирусной этиологии ГЦР [11].

Наш опыт показывает, что при управлении нежелательными лекарственными реакциями можно обеспечить пациента качественным лечением более доступными средствами.

Список литературы / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
2. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality) / ed. HELL. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadov. M.: MNI OI im. P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p.
3. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава. России, 2023. 275 с.; ил.
4. Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality) / ed. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadov. M.: MNI OI im. P.A. Herzen is a branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health. Russia, 2023. 275 p.; il.
5. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Richard S. Finn, M.D., Shukui Qin, M.D., Masafumi Ikeda, M.D., Peter R. Galle, M.D., Michel Ducruex, M.D., Tae-You Kim, M.D., Masatoshi Kudo, M.D., Valeriy Breder, M.D., Philippe Merle, M.D., Ahmed O. Kaseb, M.D., Daneng Li, M.D., Wendy Verret, Ph.D., et al. For the IMbrave150 Investigators* N Engl. J. Med. 2020; 382: 1894–1905. DOI: 10.1056/NEJMoA1915745
6. Клинические рекомендации. Рак печени (гепатоцеллюлярный). Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: С22.0. Год утверждения: 2022. Возрастная категория: Взрослые. Пересмотр не позднее: 2024. <https://cr.minzdrav.gov.ru/>
7. Clinical recommendations. Liver cancer (hepatocellular). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems coding: C22.0. Year of approval: 2022. Age category: Adults. Revision no later than: 2024. <https://cr.minzdrav.gov.ru/>
8. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018; 391 (10126): 1163–1173. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1
9. Casadei-Gardini A, Rimini M, Kudo M, et al. Real Life Study of Lenvatinib Therapy for Hepatocellular Carcinoma: RELEVANT Study. Liver Cancer. 2022; 11 (6): 527–539. Published 2022 Jul 11. DOI: 10.1159/000525145
10. Oken M.M., Creech R.H., Davis T.E. Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials. 1982; 5 (6): 649–655.
11. Общая характеристика лекарственного препарата лenvатиниб. <https://eisa.ru/instructions/lenvima-ohlp/>
12. Characteristics of the drug lenvatinib. <https://eisa.ru/instructions/lenvima-ohlp/>
13. Lencioni R., Llovet J.M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Seminars in Liver Disease. 2010; 30 (1): 52–60.
14. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Кищенко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (6): 56–102. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102>
15. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Tikhonov I.N., Deeva T.A. Clinical recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of fibrosis and cirrhosis of the liver and their complications. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021; 31 (6): 56–102. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102>
16. Rimini M, Rimassa L, Ueshima K, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib or sorafenib in non-viral unresectable hepatocellular carcinoma: an international propensity score matching analysis. ESMO Open. 2022; 7 (6): 100591. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100591

Статья поступила / Received 16.05.24
Получена после рецензирования / Revised 13.06.24
Принята в печать / Accepted 13.06.24

Сведения об авторах

Болиева Марина Борисовна, врач-онколог, зав. отделением химиотерапии дневного стационара¹. E-mail: marina-bolieva1985@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3450-017X

Епхив Александр Алибекович, к.м.н., зав. кафедрой патологической анатомии с судебной медициной². ORCID: 0000-0002-9126-2019

Воронкова Лия Михайловна, зав. отделением химиотерапии круглосуточного стационара¹, врач-онколог высшей категории. ORCID: 0009-0003-5814-0575

Зангионов Георгий Эдуардович, врач-онколог отделения химиотерапии дневного стационара¹.

¹ ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», г. Владикавказ, Россия

Автор для переписки: Болиева Марина Борисовна.
E-mail: marina-bolieva1985@mail.ru

About authors

Bolieva Marina B., oncologist, head of Outpatient Chemotherapy Dept¹. ORCID: 0000-0003-3450-017X

Yepkhiev Alexander A., PhD Med, head of Dept of Pathological Anatomy with Forensic Medicine². ORCID: 0000-0002-9126-2019

Voronkova Liya M., oncologist, head of Inpatient Chemotherapy Dept¹. ORCID: 0009-0003-5814-0575

Zangionov Georgy E., oncologist at Outpatient Chemotherapy Dept¹. ORCID: 0009-0002-5139-5914

¹ Republican Oncology Dispensary, Republic of North Ossetia – Alania, Vladikavkaz, Russia

² North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

Corresponding author: E-mail: marina-bolieva1985@mail.ru

Для цитирования: Болиева М.Б., Епхив А.А., Воронкова Л.М., Зангионов Г.Э. Опыт применения лenvатиниба в терапии гепатоцеллюлярного рака в Республиканском онкологическом диспансере Республики Северная Осетия – Алания в 2018–2022 годах. Баланс эффективности и доступности в региональной практике. Медицинский алфавит. 2024; (17): 49–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-49-52>

For citation: Bolieva M.B., Epkhiev A.A., Voronkova L.M., Zangionov G.E. Experience of using lenvatinib in the treatment of hepatocellular cancer at the Republican Oncology Center of the Republic of North Ossetia-Alania in 2018–2022. Balance of efficiency and accessibility in regional practice. Medical alphabet. 2024; (17): 49–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-49-52>



Новая стратегия адъювантной терапии гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы: обновленные результаты исследования абемациклиба при ранних и местнораспространенных стадиях заболевания

Т. А. Титова¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра онкологии и лучевой терапии, Москва

³ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедра онкологии и торакальной хирургии, Москва

РЕЗЮМЕ

Абемациклиб – пероральный ингибитор CDK4/6 – отличается по спектру подавления циклин-зависимых киназ от других препаратов этой группы и доказанно улучшает показатели выживаемости в различных линиях лечения метастатического рака молочной железы (мРМЖ). В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы у больных с ранним гормонозависимым HER2-негативным (Гр+ HER2-) раком молочной железы (РМЖ) с высоким риском прогрессирования абемациклиб в комбинации со стандартной адъювантной эндокринотерапией (АЭТ) значительно увеличивает выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ) и выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ). Отдаленные результаты исследования monarchE с 5-летним сроком наблюдения за пациентками показали, что добавление абемациклиба к АГТ увеличивает 5-летнюю ВБИЗ с 76,0 до 83,6 % (ОР=0,680; 95% ДИ 0,599–0,772; $p<0,001$) и 5-летнюю ВБОМ с 79,2 до 86,0 %. (ОР=0,675; 95% ДИ 0,588–0,774; $p<0,001$). Нежелательные явления (НЯ) 3-й степени и выше отмечены у 45,5 % пациентов на фоне терапии абемациклибом и у 12,7 % в группе контроля и преимущественно представлены нейтропенией (18,6 и 0,7 %) и диареей (7,6 и 0,1 %). Профиль токсичности был ожидаемым и управляемым. Обоснованное снижение дозы абемациклиба не приводило к ухудшению отдаленных результатов лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: абемациклиб, ранний рак молочной железы, адъювантная терапия, гормонотерапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New treatment strategy for early hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: updated results of adjuvant abemaciclib trial in operable and locally advanced breast cancer

T. A. Titova¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}

¹ N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² Dept of Oncology and Radiation Therapy at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Dept of Oncology and Thoracic Surgery at M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

SUMMARY

Abemaciclib is an oral inhibitor 4 and 6 (CDK4/6). Abemaciclib differs from other drugs in this group in suppression spectrum of cyclin-dependent kinases and is proven to improve survival rates in different treatment lines of metastatic breast cancer. In randomized clinical trials 3rd phase in patients with early hormone-dependent HR+ HER2 negative breast cancer high risk of progression abemaciclib in conjunction with hormone therapy significantly improves invasive disease-free survival (IDFS) and distant relapse-free survival (DRFS). Long-term outcome studies monarchE with 5-year follow-up of patients showed that abemaciclib adding to ET increases 5-year IDFS from 76 to 83.6 % (HR 0.680; 95% CI 0.599 to 0.772; $p<0.001$) and 5-year DRFS from 79.2 to 86.0 % (HR 0.675; 95% CI 0.588 to 0.774; $p<0.001$). Adverse events of 3rd degree and higher are registered in 45.5 % of patients in abemaciclib group and in 12.7 % in control group and mainly presented by neutropenia (18.6 and 0.7 %) and diarrhea (7.6 and 0.1 %). Toxicity profile was expected and controlled. The reasonable dose reduction of abemaciclib did not lead to deterioration of long-term treatment result.

KEYWORDS: abemaciclib, early breast cancer, adjuvant therapy, endocrine therapy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием в мире и основной причиной смерти от рака у женщин [17]. Заболеваемость гормонозависимым (Гр+) HER2-негативным (HER2-) РМЖ составляет примерно 68 % от общего числа всех случаев РМЖ, более чем в 90 % случаев Гр+ HER2- РМЖ диагностируется на ранних I–III стадиях [18].

Стандартный подход к лечению раннего Гр+ HER2- РМЖ I–III стадии включает хирургическое лечение, +/- лучевую терапию, +/- нео/адъювантную химио- и гормонотерапию. Решение о тактике адъювантного лечения основывается на стадии заболевания и сочетании клинических и патоморфологических факторов.

В целом прогноз при раннем Гр+ HER2- РМЖ более благоприятный, однако у 20–30 % пациентов возникает

локорегинарный или отдаленный (метастазы) рецидив заболевания в течение первых 10 лет после установления диагноза. Максимальный риск прогрессирования наблюдается в течение первых 2 лет после радикального лечения [3, 4, 8]. Такие клинические и/или патоморфологические факторы, как размер первичной опухоли, количество метастатических лимфатических узлов (л/у), степень злокачественности (G) 2–3 и высокий уровень Ki-67 ассоциированы с высоким риском рецидива заболевания [1, 7, 11]. Таким образом, значительная часть пациенток нуждается в интенсификации адъювантного этапа лечения, а улучшение результатов адъювантной терапии при ГР+ HER2- РМЖ особенно важно для пациентов с высоким риском прогрессирования, поскольку в большинстве случаев диссеминация РМЖ носит системный характер и переводит заболевание в неизлечимую метастатическую форму [19].

Абемациклиб – пероральный ингибитор CDK4/6 – зарегистрирован как в монотерапии, так и в комбинации с эндокринной терапией для лечения диссеминированного ГР+ HER2- РМЖ. Абемациклиб является уникальным по спектру активности ингибитором CDK4/6, так как в 14 раз сильнее ингибирует CDK4 по сравнению с CDK6. Эта особенность препарата реализуется в меньшей гематологической токсичности, что позволяет применять его в непрерывном режиме и устойчиво подавлять пролиферацию клеток опухоли с сохранением эффекта в течение более чем 6 недель после прекращения терапии [13]. Именно стойкое нарушение клеточного цикла, приводящее к апоптозу, и позволило рассматривать абемациклиб в качестве потенциально эффективного препарата в адъювантной терапии ГР+ HER2- РМЖ [13]. Забегая вперед скажем, что на основании результатов исследования monarchE абемациклиб в сочетании гормонотерапией одобрен в качестве опции адъювантного лечения при гормонозависимом HER2-негативном раннем раке молочной железы с высоким риском прогрессирования.

MonarchE (NCT03155997) – открытое рандомизированное исследование III фазы, в котором изучалась целесообразность добавления абемациклиба к адъювантной эндокринотерапии (АЭТ) ГР+ HER2- РМЖ у пациентов с высоким риском рецидива заболевания [2]. В исследование включались больные ГР+ HER2- РМЖ старше 18 лет, ECOG 0–1, с метастазами ≥ 4 подмышечных лимфатических узлах или с метастазами в 1–3 лимфатических узлах в сочетании с одним из следующих факторов: или G3, или размер опухоли ≥ 5 см, или Ki-67 $\geq 20\%$ в биопсийном материале до лечения.

Пациенты рандомизировались на две группы – абемациклиб 2 года + стандартная АЭТ ≥ 5 лет + или только АЭТ (+ плацебо). Терапию абемациклибом должны были начать в течение 16 мес. после операции и в первые 12 нед. адъювантной эндокринотерапии.

Первичной конечной точкой исследования monarchE была выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ – выживаемость без локорегионарного рецидива, отдаленных метастазов, ипсилатерального и контралатерального инвазивного РМЖ, другого рака или смерти от любой причины).

MonarchE дизайн исследования

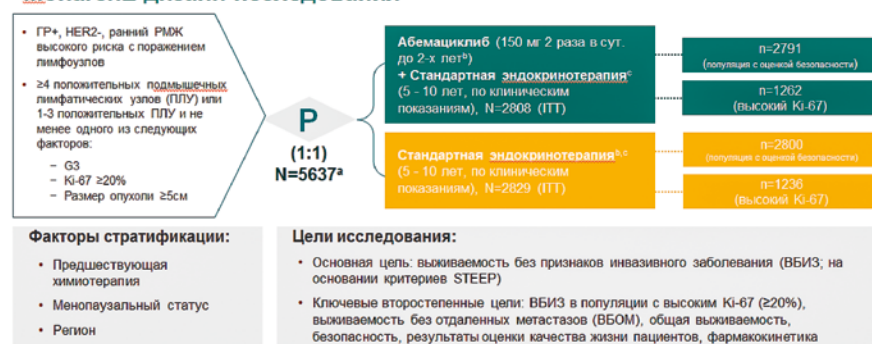


Рисунок 1. Дизайн исследования monarchE

Основные вторичные конечные точки – ВБИЗ в популяции с высоким Ki-67 ($\geq 20\%$), выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ), общая выживаемость (ОВ) и безопасность.

С июля 2017 г. по август 2019 г. 5637 пациентов из 38 стран были включены в две когорты:

Когорта 1 (n=5,120 (91%)) – больные с метастазами не менее чем в 4 подмышечных лимфатических узлах или в 1–3 лимфатических узлах в сочетании такими неблагоприятными факторами прогноза, как G3 или опухоль более ≥ 5 см.

Когорта 2 (n=517 (9%)) – пациенты с метастазами в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и высоким Ki-67 ($\geq 20\%$).

Пациенты обеих когорт рандомизированы в две лечебные группы:

- n=2808 – эндокринотерапия (летрозол/анастрозол/тамоксифен) в течение 5–10 лет в комбинации с абемациклибом 150 мг 2 раза в день в течение первых двух лет;
- n=2829 – эндокринотерапия (летрозол/анастрозол/тамоксифен) в течение 5–10 лет в комбинации с плацебо в течение первых двух лет.

У пациенток в пременопаузе к терапии добавлялись аналоги ГНРГ.

Выполняли стратификацию по таким факторам, как химиотерапия (неоадъювантная/адъювантная), статус менопаузы и регион проживания.

Пациенты в когортах были сбалансированы по полу, возрасту, статусу менопаузы, уровню гормональных рецепторов, числу пораженных лимфатических узлов, стадии заболевания, уровню ki67, нео/адъювантной химиотерапии в анамнезе и лучевой терапии.

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 51,0 года (12,6% пациентов моложе 40 лет), преимущественно это были женщины (99,3 и 99,5%) в менопаузе (56,5 и 56,5%) с метастазами в 4 и более лимфатических узлах (59,8 и 59,3%). 58% пациентов в лечебных группах получали адъювантную химиотерапию.

Большинству пациентов абемациклиб/плацебо назначен в комбинации с ингибиторами ароматазы (69,1 и 67,5%), треть пациентов получала абемациклиб/плацебо в сочетании с тамоксифеном (30,7 и 32,1%).

Таблица 1
Эффект от добавления абемациклиба увеличивается с течением времени

Временной ориентир анализа	ВБИЗ			ВБОМ		
	События		HR* (95% CI)	События		HR* (95% CI)
	Абемациклиб + ЭТ	Только ЭТ		Абемациклиб + ЭТ	Только ЭТ	
Год 0–1	93	116	0,795 (0,589; 1,033)	67	91	0,732 (0,520; 0,987)
Год 1–2	98	146	0,681; (0,523; 0,869)	85	129	0,675; (0,507; 0,875)
Год 2+	41	71	0,596 (0,397; 0,855)	39	58	0,692 (0,448; 1,032)
Год 4+	336	499	0,664 (0,578; 0,762)	281	421	0,659 (0,567; 0,767)
Год 5+	407	585	0,680 (0,599; 0,772)	345	501	0,675 (0,588; 0,774)

Результаты исследования monarchE

Абемациклиб статистически достоверно и клинически значительно улучшил результаты АЭТ пациенток с ГР+ HER2-негативным РМЖ высокого риска. При медиане времени наблюдения 54 мес. добавление абемациклиба к адъювантной ГТ во всей популяции (ИТТ – intent-to-treat) увеличило 5-летнюю ВБИЗ с 76,0 до 83,6% (+7,6%) и снизило риск рецидива на 32,0% (ОР=0,680; 95% ДИ 0,599–0,772; $p<0,001$).

При подгрупповом анализе максимальный выигрыш в ВБИЗ от добавления абемациклиба к ЭТ отмечен в когорте пациентов моложе 65 лет (ОР=0,658; 95% ДИ 0,571–0,757), с ECOG-0 (ОР=0,654; 95% ДИ 0,569–0,751), III стадией заболевания (ОР=0,661; 95% ДИ 0,574–0,761) и не зависел от статуса менопаузы, нео/адъювантной химиотерапии, размера первичной опухоли, количества пораженных лимфатических узлов и комбинаторного партнера (ингибитор ароматазы или тамоксифен) [5].

Отдаленные метастазы являются основной причиной смерти радикально пролеченных пациенток, поэтому улучшение выживаемости без отдаленных метастазов (ВБОМ) – чрезвычайно важная цель любой адъювантной программы. В исследовании показано, что комбинация абемациклиба с ЭТ по сравнению с одной АЭТ в ИТТ популяции увеличивает 5-летнюю ВБОМ с 79,2 до 86,0% (+6,7%) и снижает риск прогрессирования на 32,5% (ОР=0,675; 95% ДИ 0,588–0,774; $p<0,001$).

В настоящий момент исследование продолжается и данные по общей выживаемости являются предварительными, однако уже можно отметить меньшее количество смертельных исходов за 5 лет в группе абемациклиба по сравнению с одной ЭТ – 208 и 234 соответственно.

Интересен тот факт, что выигрыш от назначения абемациклиба нарастает с течением времени: при последовательном анализе данных ИТТ популяции отмечается все большее снижение риска в отношении ВБИЗ (с 20,5 до 33,6%) и ВБОМ (с 26,8 до 34,1%) с сохранением лечебного эффекта на протяжении 4 лет наблюдения.

Результаты терапии в когорте 1

Дизайн исследования предполагал распределение больных в две когорты в зависимости от факторов риска прогрессирования заболевания. В настоящий момент представлены результаты терапии в 1 когорте (метастазы более чем в 4 лимфатических узлах или в 1–3 лимфатических узлах в сочетании такими неблагоприятными факторами прогноза, как с G3 или опухоль более ≥ 5 см).

В марте 2023 года FDA исключил показатель Ki-67 $\geq 20\%$ в качестве отдельного критерия отбора для адъювантного

назначения абемациклиба, тем самым приведя популяцию пациентов в соответствие с критериями когорты 1.

Комбинация абемациклиба с ГТ в сравнении с одной ГТ в когорте 1 увеличивает 5-летнюю ВБИЗ с 75,3 до 83,2% (+7,9%) и снижает риск рецидива на 35,0% (ОР=0,67; 95% ДИ 0,588–0,764; $p<0,001$).

Добавление абемациклиба к ГТ в когорте 1 увеличивает 5-летнюю ВБОМ с 78,5 до 85,6% (+7,1%) и снижает риск прогрессирования на 33,5% (ОР=0,665; 95% ДИ 0,577–0,765; $p<0,001$).

Таким образом, при медиане времени наблюдения 5 лет, а именно этот интервал особо важен для адъювантных исследований при раннем РМЖ (риск прогрессирования болезни максимален у пациенток с факторами неблагоприятного прогноза), добавление абемациклиба к эндокринотерапии приводит к стойкому улучшению абсолютных показателей в ИТТ популяции выживаемости без инвазивного заболевания (разница 7,6% по сравнению с использованием ЭТ) и выживаемости без отдаленных метастазов (разница 6,7% соответственно) в когорте 1 разница составила 7,9% по показателю ВБИЗ и 7,1% по показателю ВБОМ.

Интересен анализ эффективности абемациклиба в комбинации с гормонотерапией после курсов неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) у пациенток ГР+ HER2- РМЖ. 36% больных, включенных в исследование, получали НАХТ. В поданализе показано, что комбинация абемациклиба с ЭТ позволяет увеличить как ВБОМ с 82,8 до 89,5% (ОР=0,61; 95% ДИ 0,46–0,81; $p=0,0006$), так и ВБИЗ с 80,6 до 87,2% (ОР=0,61; 95% ДИ 0,47–0,78; $p=0,0003$). Таким образом, в подгруппе пациенток, получавших НАХТ, абемациклиб обеспечил впечатляющее снижение риска неблагоприятного события на 39% по обоим показателям выживаемости (ВБОМ и ВБИЗ).

В нескольких работах показано, что у 3,5–16,0% больных с cN0 после получения гистологического заключения статус поражения лимфатических узлов оценивается уже как pN2 [15]. В настоящий момент пациентам с cN0 рутинно выполняется биопсия сигнальных сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ). Остается открытым вопрос о целесообразности назначения абемациклиба в комбинации с ГТ в адъюванте больным с метастазами в 1–2 сторожевых лимфатических узлах, которым подмышечная лимфаденэктомия не была выполнена (при отсутствии других неблагоприятных факторов, таких как G3, или $T \geq 5$ см, или Ki-67 $> 20\%$ – критерии включения пациентов в исследование monarchE при поражении 1–3 лимфоузлов).

Токсичность терапии

Нежелательные явления (НЯ) любой степени в лечебных группах с абемациклибом и без были преимущественно

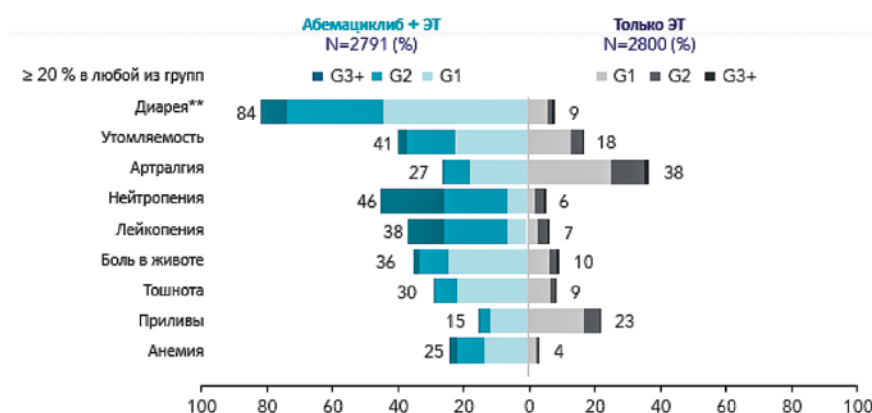
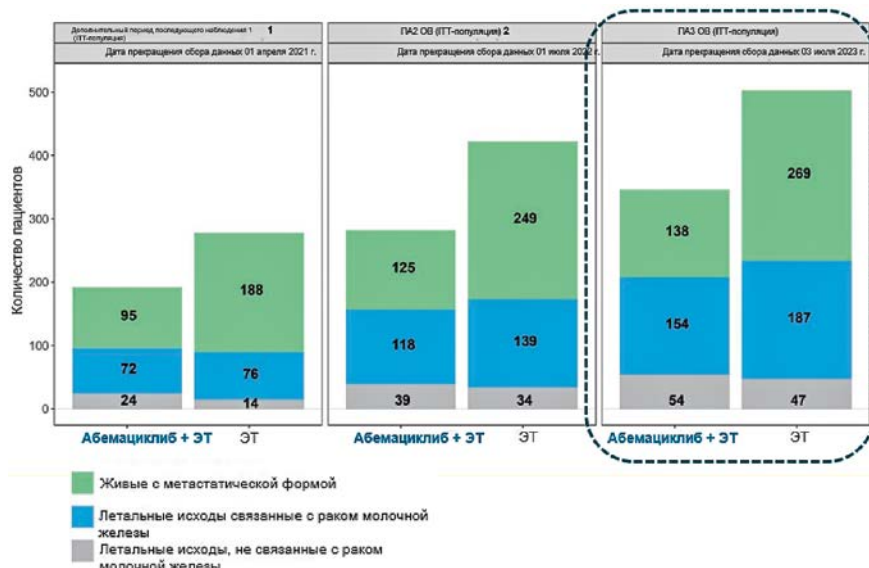


Рисунок 2. Токсичность терапии

представлены диареей (84 и 9%), утомляемостью (41 и 18%), артралгией (27 и 38%), нейтропенией (46 и 6%), лейкопенией (38 и 7%), болью в животе (36 и 10%), тошнотой (30 и 9%), приливами (15 и 23%) и анемией (25 и 4%).

НЯ 3-й степени и выше отмечены у 45,5% пациентов на фоне терапии абемациклибом и у 12,7% в группе контроля, наиболее часто регистрировались такие НЯ, как нейтропения (18,6 и 0,7%), лейкопения (10,0 и 0,4%), диарея (7,6 и 0,1%),

ИТ популяция



Когорта 1

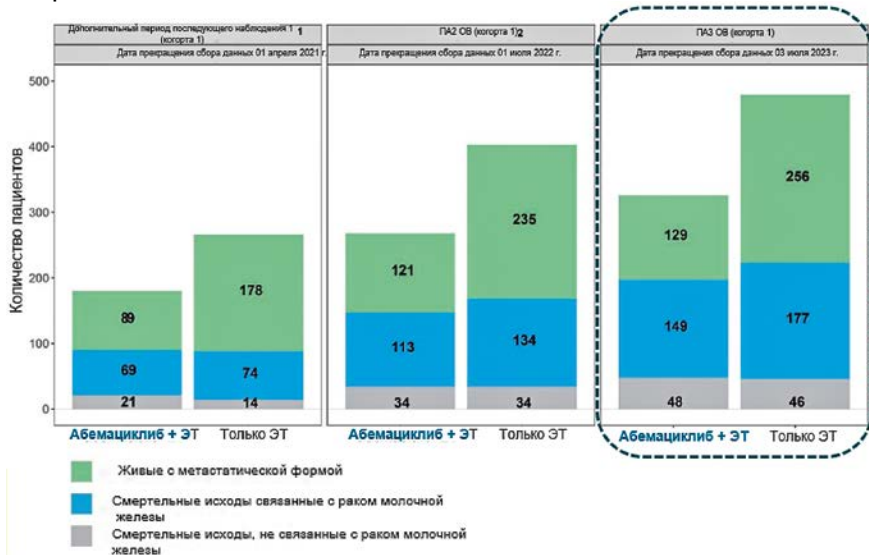


Рисунок 3. Метастатические рецидивы и летальность по данным третьего промежуточного анализа

лимфопения (5,1 и 0,5%), слабость (2,8 и 0,1%), повышение уровня АСТ (1,6 и 0,5%) и АЛТ (2,3 и 0,6%) [16].

По данным литературы, адъювантная эндокринная терапия ассоциирована с развитием различных тромбозных осложнений у 1–6% пациентов, особенно на фоне приема тамоксифена [20]. Вопрос об увеличении риска при добавлении к ЭТ абемациклиба актуален. В исследовании monarchE венозная тромбозная выявлена у 2,5% больных в группе с абемациклибом и у 0,7% в группе только эндокринотерапии, ТЭЛА – у 1,0 и 0,1%. К сожалению, в результатах не указан комбинаторный партнер абемациклиба у пациентов с тромбозными осложнениями (тамоксифен или ингибитор ароматазы).

Коррекция дозы абемациклиба выполнена у 43,6% больных (29,5% – один уровень редукции, 13,9% – два уровня редукции), досрочно завершили терапию в связи с НЯ 18,5% пациентов (8,9% после снижения дозы), большинство – в течение первых 6 месяцев, в связи с диареей – в 5,3% случаев. У пациентов с 4 и более хроническими заболеваниями, в менопаузе, старше 65 лет, с ECOG 1, проживающими в странах Азии, риск прекращения терапии абемациклибом был значимо выше. Необходимо отметить, что более чем у половины пациентов, завершивших прием абемациклиба досрочно из-за НЯ, снижения дозы абемациклиба выполнено не было [6].

Грамотная противодиарейная терапия и своевременная коррекция дозы препарата позволяет продолжить терапию абемациклибом, сохранить приверженность больного к лечению и сохранить качество жизни.

При анализе результатов снижения дозы абемациклиба не приводило к ухудшению отдаленных результатов лечения [6].

По данным 5 лет наблюдений отмечается меньше пациентов с метастатическим заболеванием в группе абемациклиба по сравнению с плацебо как в общей популяции, так и отдельно в когорте 1.

Заключение

Несколько метаанализов показали, что примерно у каждой шестой больной ГР+ HER2- РМЖ развивается рецидив

болезни в течение первых 5 лет после начала адъювантной гормонотерапии, достигая пика в период 1–3 года. С учетом того, что почти у каждого четвертого (24,0%) пациента в исследовании monarchE в группе, получавшей только ЭТ, в течение первых 5 лет зарегистрировано прогрессирование заболевания, результаты этой работы крайне актуальны и демонстрируют важность разработки более эффективных методов адъювантного лечения.

В исследовании monarchE показано, что проведение комбинированной адъювантной эндокринотерапии с абемациклибом у больных ГР+ HER2- РМЖ II–III стадии с поражением регионарных лимфоузлов и факторами высокого риска рецидива (N2-N3 или N1 в комбинации с G3, или размером опухоли более 5 см, или высоким уровнем ki67) в сравнении с монотерапией позволяет снизить риск рецидива РМЖ, нового инвазивного рака или смерти на 32% ($p < 0,001$) и отдаленного метастазирования или смерти на 32,5% ($p < 0,001$).

Больные, получающие адъювантную эндокринотерапию в комбинации с абемациклибом, должны тщательно мониторироваться врачом с целью своевременного выявления нежелательных явлений, особенно в возрасте старше 65 лет с отягощенным коморбидным фоном [14]. Рациональная симптоматическая терапия и своевременная редукция дозы абемациклиба позволяют продолжить лечение с получением максимального выигрыша от новой стратегии. На основании серии подгрупповых анализов можно говорить о том, что эффективность адъювантной терапии абемациклибом при обоснованной коррекции дозы не снижается [6]. В качестве дополнительной рекомендации возможно обсуждать с пациентом, получающим абемациклиб в комбинации с тамоксифеном, назначение профилактической антикоагулянтной терапии.

В настоящий момент в Российской Федерации абемациклиб в адъювантной терапии рекомендован пациентам:

- с поражением 4 и более регионарных лимфатических узлов (N2-N3);
- при поражении 1–3 лимфатических узлов (N1) в сочетании со степенью злокачественности G3, получавших неоадъювантную химиотерапию ПХТ и не достигших pCR в первичной опухоли и/или лимфатических узлах.

Список литературы / References

1. Sheffield KM, Peachey JR, Method M, et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol*. 2022;18: 2667–2682.
2. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): Results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24: 77–90.
3. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005; 365: 60–62.
4. Salvo EM, Ramirez AO, Cuelo J, et al. Risk of recurrence among patients with HR-positive, HER2-negative, early breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2021; 57: 5–17.
5. Hamilton EP, Kim JH, Eigeliene N, et al. Efficacy and safety results by age in monarchE: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with HR+, HER2-negative, high-risk early breast cancer (EBC). *J. Clin. Oncol*. 2023; 41: 501.
6. Matthew P G, Irfan C, Laura T, et al. Impact of dose reductions on adjuvant abemaciclib efficacy for patients with high-risk early breast cancer: analyses from the monarchE study NPJ Breast Cancer. 2024 Apr 26; 10(1): 34. DOI: 10.1038/s41523-024-00639-1
7. Miguel M, Eva C., Alvaro R.L. Long-term outcomes of high-risk HR-positive and HER2-negative early breast cancer patients from GECAM adjuvant studies and El Alamo IV registry. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2023; 201: 151–159. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07002-1>
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015; 386: 1341–1352. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1
9. Sledge G.W., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J. Clin. Oncol*. 2017; 35: 2875–2884. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585
10. Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.A., Awada A., Forrester T. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019; 5: 5. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z
11. Smith I., Robertson J., Kilburn L., Wilcox M., Evans A., Holcombe C. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21: 1443–1454. DOI: 10.1016/S1473-2045(20)30458-7
12. Dickler MN, Tolane SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR(+)/HER2(-) metastatic breast cancer. *Clin. Cancer Res*. 2017; 23: 5218–5224. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754
13. Neil O., Dylan C., Richard B, et al. Preclinical Activity of Abemaciclib Alone or in Combination with Antimetabolite and Targeted Therapies in Breast Cancer. DOI: 10.1158/1535-7163.
14. O'Connor, T.N.; Schultz, E.; Wang, J. et al. Real-World Experience among Elderly Metastatic Breast Cancer Patients Treated with CDK4/6 Inhibitor-Based Therapy. *Cancers* 2024; 16: 1749. <https://doi.org/10.3390/cancers16091749>
15. Rocco N, Ghilli M, Curcio A, Bartul M, et al. Is routine axillary lymph node dissection needed to tailor systemic treatments for breast cancer patients in the era of molecular oncology? A position paper of the Italian National Association of Breast Surgeons (ANIS). *Eur. J. Surg. Oncol*. 2024 Feb; 50 (2): 107954. DOI: 10.1016/j.ejso.2024.107954. Epub 2024 Jan 6
16. Johnston S., Harbeck N., Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR1, HER22, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE) *J. Clin. Oncol*. 38: 3987–3998. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514>
17. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2021; 71: 209–249.
18. Salvo EM, Ramirez AO, Cuelo J, et al. Risk of recurrence among patients with HR-positive, HER2-negative, early breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy: a systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2021; 57: 5–17.
19. Di Cosimo S, Parcu L, Cardoso F. CDK 4/6 inhibitors mired in uncertainty in HR positive and HER2 negative early breast cancer. *Breast*. 2021; 55: 75–78.
20. D'Onofrio R., Sperduti L., Piacentini F, et al. Thromboembolism and Adjuvant Endocrine Therapy (AET) in Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer (EBC): Did Treatment Evolution Change Incidence of the Adverse Event? A Meta-Analysis. *Clin. Breast. Cancer*. 2023 Dec; 23 (8): e534–e541. DOI: 10.1016/j.clbc.2023.09.002. Epub 2023 Sep 9

Статья поступила / Received 24.05.24
Получена после рецензирования / Revised 03.06.24
Принята в печать / Accepted 05.06.24

Сведения об авторах

Титова Татьяна Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения № 1¹. E-mail: tatiana.tifovadoc@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, зав. отделением лекарственных методов лечения № 1¹, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
² ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра онкологии и лучевой терапии, Москва
³ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедра онкологии и торакальной хирургии, Москва

Автор для переписки: Титова Татьяна Александровна.
E-mail: tatiana.tifovadoc@gmail.com

About authors

Titova Tatiana A., PhD Med, researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1¹. E-mail: tatiana.tifovadoc@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹ N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia
² Dept of Oncology and Radiation Therapy at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
³ Dept of Oncology and Thoracic Surgery at M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Corresponding author: Titova Tatiana A. E-mail: tatiana.tifovadoc@gmail.com

Для цитирования: Титова Т.А., Артамонова Е.В. Новая стратегия адъювантной терапии гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы: обновленные результаты исследования абемациклиба при ранних и местнораспространенных стадиях заболевания. *Медицинский алфавит*. 2024; (17): 53–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-53-57>

For citation: Titova T.A., Artamonova E.V. New treatment strategy for early hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: updated results of adjuvant abemaciclib trial in operable and locally advanced breast cancer. *Medical alphabet*. 2024; (17): 53–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-53-57>



Смертность от ГЦК в России превышает заболеваемость¹

Проведите скрининг на гепатоцеллюлярную карциному у пациентов высокого фактора риска²

- С циррозом печени и гепатитом В (с Чайлд-Пью А или В)
- С циррозом печени и гепатитом С (с Чайлд-Пью А или В)
- Другими причинами цирроза (с Чайлд-Пью А или В)
- Циррозом с Чайлд-Пью С, ожидающим пересадки печени
- Носители гепатита В без цирроза (семейная история ГЦК)

Направляйте вашего пациента 1 раз в 6 месяцев на УЗИ печени и диагностику уровня АФП

Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал 2. Каприн А.Д. и соавт., Анализ заболеваемости ЗНО и смертности от них населения России и субъектов Российской Федерации Статистический ежегодный сборник: "Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность) в 2020 году

Marrero, Jorge A.*; Kulik, Laura M.; Sirlin, Claude B.; Zhu, Andrew X.; Finn, Richard S.; Abecassis, Michael M.; Roberts, Lewis R.; Heimbach, Julie K. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 68(2):p 723-750, August 2018. | DOI: 10.1002/hep.29913



ООО «Эйсай»
Россия, 117342, Москва, Профсоюзная ул.,
д. 65, стр. 1, этаж 21, пом. 502, Бизнес-центр «Лотте»
Тел.: +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru