

Серии научно-практических рецензируемых журналов



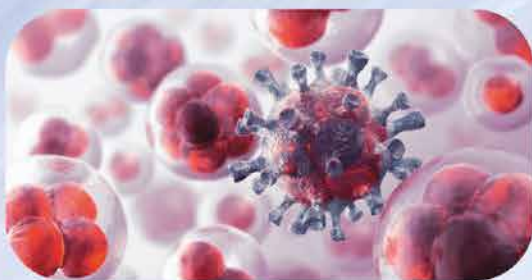
Медицинский АЛФАВИТ № 32 / 2024



DIAGNOSTICS
& cancer therapy

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (4)



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



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
eibvau.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.ta@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс» индексы: 014824,
014400, 014161, 014355, 014160

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 16.12.2024
Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2024

Содержание

- 7 Анализ эффективности интегрированной химиотерапии в лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR L858R в 21 экзоне ингибиторами тирозинкиназы первого и второго поколения
М. О. Мандрина, Т. Д. Барболина, Л. Ю. Владимирова, А. Э. Сторожакова, К. К. Лактионов
- 14 Собственный опыт применения двойной анти-HER2 терапии при раке внутривенных желчных протоков
П. В. Голубев, Е. С. Кузьмина, И. А. Покатаев, С. А. Голубева, Д. С. Конторович, Р. С. Сыдыкова, С. А. Парте, В. Н. Галкин
- 19 Повышение эффективности диагностики рака щитовидной железы в трудных диагностических условиях с помощью методов молекулярной диагностики
А. Б. Альникин, О. И. Кит, М. А. Енгибарян, А. А. Демидова, А. Ю. Максимов, Н. Н. Тимошкина
- 24 Роль «тестового» курса предоперационной гормонотерапии в выборе тактики лечения первично-операционного гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы
Д. И. Дружинина, М. А. Фролова, М. Б. Стенина, Я. А. Жуликов, Е. В. Евдокимова, А. В. Петровский, Е. В. Артамонова
- 29 Возможность органосохраняющей операции после неoadьювантной химиотерапии у больных гормоно-положительным HER2-негативным раком молочной железы
Е. А. Занозина, А. Д. Зикирходжаев, Л. В. Болотина, Е. А. Рассказова, К. В. Максимов, В. Н. Сипки
- 34 Неoadьювантная химиотерапия и гормонотерапия при местно-распространенном люминальном HER2-негативном раке молочной железы
Я. И. Кочеткова, М. А. Фролова, М. Б. Стенина, Д. И. Дружинина, Т. А. Титова, Я. А. Жуликов, А. В. Петровский, Я. В. Вишневецкая, А. А. Румянцев
- 40 Современные подходы к неoadьювантной лекарственной терапии первично операционного HER2-положительного рака молочной железы
М. С. Рубан, Л. В. Болотина, Ю. Б. Карагодина
- 46 Диффузионная способность легких у детей с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
Т. В. Кудинова, Ю. В. Скворцова, А. Ф. Карелин, Д. Е. Бостанов, О. Ф. Лукина, Е. А. Тихомирова, Е. В. Стефанкина, А. Ю. Захарова, Д. Н. Балаилов, Л. Н. Шелихова
- 50 Отдаленные побочные эффекты нейротоксичности противоопухолевой терапии у детей, излеченных от лимфоидных опухолей
Е. И. Кузнецова
- 55 Лучевая терапия в комбинированном/комплексном лечении больных раком молочной железы I–IIA, В стадий после подкожных/кожесохраняющих мастэктомий с одномоментной реконструкцией
Е. А. Рассказова, А. Д. Зикирходжаев, А. Д. Каприн
- 60 Состояние онкологической помощи в России: злокачественные новообразования полости носа, среднего уха и придаточных пазух, распространенность и выживаемость больных (клинико-популяционное исследование)
В. М. Мерабишвили, З. А.-Г. Раджабова, Е. В. Левченко, А. Б. Васильев, М. А. Раджабова, Д. А. Чуглова, А. Л. Попова, М. О. Кустов

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-alfabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfimed 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: 16 December 2024.
© 2024 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Analysis of the efficiency of integrated chemotherapy in the treatment of patients with non-small cell lung cancer with EGFR L858R mutation in exon 21 using first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors**
M. O. Mandrina, T. D. Barbolina, L. Yu. Vladimirova, A. E. Storozhakova, K. K. Laktionov
- 14 **Own experience of using anti-HER2 therapy for cancer of the intrahepatic cholangiocarcinoma**
P. V. Golubev, E. S. Kuzmina, I. A. Pokataev, S. A. Golubeva, D. S. Kontorovich, R. S. Sydykova, S. A. Parts, V. N. Galkin
- 19 **Improving the efficiency of thyroid cancer diagnostics in difficult diagnostic conditions using molecular diagnostic methods**
A. B. Alnikin, O. I. Kit, M. A. Engibaryan, A. A. Demidova, A. Yu. Maksimov, N. N. Timoshkina
- 24 **The role of a «short-term» preoperative endocrine therapy for adjuvant therapy guidance in early HR+ HER2-negative breast cancer**
D. I. Druzhinina, M. A. Frolova, M. B. Stenina, Ya. A. Julikov, E. V. Evdokimova, A. V. Petrovsky, E. V. Artamonova
- 29 **Possibility of breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with hormone-positive, HER2-negative breast cancer**
E. A. Zanozina, A. D. Zikiryakhodzaev, L. V. Bolotina, E. A. Rasskazova, K. V. Maksimov, V. N. Sipki
- 34 **Neoadjuvant chemotherapy and hormonal therapy for locally advanced luminal HER2-negative breast cancer**
Y. I. Kochetkova, M. A. Frolova, M. B. Stenina, D. I. Druzhinina, T. A. Titova, Y. A. Zhulikov, A. V. Petrovsky, Y. V. Vishnevskaya, A. A. Romyantsev
- 40 **Current approaches to neoadjuvant drug therapy for primary operable HER2-positive breast cancer**
M. S. Ruban, L. V. Bolotina, Y. B. Karagodina
- 46 **Examination of the carbon monoxide diffusing capacity in children with oncohematological diseases after hematopoietic stem cell transplantation**
T. V. Kudinova, Yu. V. Skvortsova, A. F. Karelin, D. E. Bostanov, O. F. Lukina, E. A. Tikhomirova, E. V. Stepankina, A. Yu. Zakharova, D. N. Balashov, L. N. Shelikhova
- 50 **Long-term side effects of neurotoxicity of antitumor therapy in children who survived lymphoid tumors**
E. I. Kuznetsova
- 55 **Radiation therapy in the combined/complex treatment of patients with breast cancer I–IIA, in stages after subcutaneous/skin-preserving mastectomies with simultaneous reconstruction**
E. A. Rasskazova, A. D. Zikiryakhodzaev, A. D. Kaprin
- 60 **The state of cancer care in Russia: malignant tumors of the nasal cavity, middle ear and paranasal sinuses, prevalence and survival of patients (clinical and population-based study)**
V. M. Merabishvili, Z. A.-G. Radzhabova, E. V. Levchenko, A. B. Vasil'ev, M. A. Radzhabova, D. A. Chuglova, A. L. Popova, M. O. Kustov

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., acad. 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., ФГБУ «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 ФППОВ ФГАУ 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., acad. 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 ФГАУ 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 ФГАУ 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 ФГАУ 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, acad. РАН, ФГБУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б. В. Петровского» (Москва)

Шербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (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, OCOPC

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 ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Борсуков Алексей Васильевич (г. Смоленск), д.м.н., проф., рук. ПНИИ «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 гемобластозов № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», профессор кафедры онкологии ФГАУ 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 противоопухолевой 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»

Кукшо Марина Юрьевна (Москва), к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии ФГАУ ВО «РУДН имени Патриса Лумумбы»

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

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна (Санкт-Петербург), д.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 ФГАУ ВО «РУДН 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 Nutritiology, 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., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (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., DM Sci (habil.), 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

Анализ эффективности интегрированной химиотерапии в лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR L858R в 21 экзоне ингибиторами тирозинкиназы первого и второго поколения

М. О. Мандрина¹, Т. Д. Барболина^{1,2}, Л. Ю. Владимирова³, А. Э. Сторожакова³, К. К. Лактионов^{1,4}

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

² Научно-образовательный институт непрерывного профессионального образования им. Н. Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Общие данные. В статье представлены результаты сравнительного анализа эффективности интегрированной химиотерапии в таргетную анти-EGFR терапию пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутацией в 21 экзоне гена EGFR по сравнению с монотерапией ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) первого и второго поколения.

Материал. С 2015 по 2021 гг. в исследование включено 45 пациентов с метастатическим НМРЛ с мутацией L858R в 21 экзоне для I линии лечения, распределенных в экспериментальную группу и в контрольную по 23 и 22 человека соответственно. Пациенты экспериментальной группы получали первые 2 месяца терапии ингибиторами тирозинкиназы с последующим прекращением приема таргетных препаратов и получением 3-х курсов химиотерапии по схеме паклитаксел и карбоплатин. Далее возобновлялась таргетная терапия до прогрессирования заболевания. Пациенты контрольной группы получали только монотерапию ИТК первого или второго поколения. Медиана наблюдения составил 36 месяцев.

Результат. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 59,1% для экспериментальной группы и 27,3% для контрольной, стабилизация заболевания достигнута у 9 (40,9%) пациентов и 14 (63,6%) соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) для экспериментальной группы составила 23 месяца [95% ДИ: 16–36], для контрольной 13 [95% ДИ: 11–17] ($p=0,004$). Медиана общей выживаемости (ОВ) для экспериментальной группы оказалась статистически выше, чем в контрольной, и составила 43 [нижняя граница 95% ДИ – 38] месяца против 32 [95% ДИ: 23–44] месяцев ($p=0,008$).

Заключение. Результаты нашего исследования показали, что интегрирование химиотерапии в таргетное лечение данной категории пациентов, может стать новой достойной опцией, позволяющей статистически значимо увеличить и медиану ВБП, и медиану ОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НМРЛ, таргетная терапия, интегрированная химиотерапия, gefитиниб, афатиниб, мутация L858R, 21 экзон.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Analysis of the efficiency of integrated chemotherapy in the treatment of patients with non-small cell lung cancer with EGFR L858R mutation in exon 21 using first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors

М. О. Mandrina¹, Т. Д. Barbolina^{1,2}, L. Yu. Vladimirova³, A. E. Storozhakova³, K. K. Laktionov^{1,4}

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

² Scientific and Educational Institute of Continuous Professional Education named after N. D. Yushchuk of Russian University of Medicine, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

⁴ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

General data. The article presents the results of a comparative analysis of the effectiveness of integrated chemotherapy in targeted anti-EGFR therapy for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with a mutation in exon 21 of the EGFR gene compared to monotherapy with first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs).

Material: From 2015 to 2021, the study included 45 patients with metastatic NSCLC with the L858R mutation in exon 21 for the first line of treatment, distributed into an experimental group and a control group of 23 and 22 people, respectively. Patients in the experimental group received therapy with tyrosine kinase inhibitors for the first 2 months, followed by discontinuation of targeted drugs and 3 courses of chemotherapy according to the paclitaxel and carboplatin regimen. Targeted therapy was then resumed until disease progression. Patients in the control group received only monotherapy with first- or second-generation TKIs. The median follow-up was 36 months.

Result. The objective response rate (ORR) was 59.1% for the experimental group and 27.3% for the control group, disease stabilization was achieved in 9 (40.9%) patients and 14 (63.6%), respectively. The median progression-free survival (PFS) for the experimental group was 23 months [95% CI: 16–36], for the control group 13 [95% CI: 11–17] ($p=0.004$). The median overall survival (OS) for the experimental group was statistically higher than in the control group and was 43 [lower limit of 95% CI–38] months versus 32 [95% CI: 23–44] months ($p=0.008$).

Conclusion. The results of our study showed that the integration of chemotherapy into targeted treatment of this category of patients may become a new worthy option that allows for a statistically significant increase in both the median PFS and the median OS.

KEYWORDS: NSCLC, targeted therapy, integrated chemotherapy, gefitinib, afatinib, L858R mutation, exon 21.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Введение

Рак легкого является одним из наиболее часто диагностируемых видов злокачественных новообразований и основной причиной смертности от них во всем мире. По статистике в мире в 2022 году зарегистрировано 2,5 млн новых случаев данного заболевания, смертность от которого составила 1,8 млн человек в мире [1]. Заболеваемость раком легкого в разных странах различна, главным образом из-за различных факторов риска, таких как распространенность курения, загрязнение окружающей среды и даже пищевые привычки [2].

Гистопатологические подтипы рака легкого соответствуют классификации ВОЗ 2021 года, и их определение в значительной степени основано на морфологии и характере иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания. Правильное определение подтипа крайне важно, так как он влияет на выбор тактики лечения и прогноз [3].

За последние два десятилетия были достигнуты значительные успехи в понимании основных биомолекулярных механизмов, которые управляют возникновением и прогрессированием рака, что привело к открытию соматических «драйверных мутаций» (онкогенов), которые, если они присутствуют, блокируют нормальную регуляторную клеточную обратную связь, процессы, которые соответствующим образом поддерживают рост и выживание клеток. Одним из наиболее хорошо изученных онкогенов-драйверов НМРЛ является ген EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) на хромосоме 7, который кодирует один из семейства erbB тирозинкиназ трансмембранных рецепторов клеточной поверхности, известных как erbB-1 или HER 1 [4]. Как только тирозинкиназа активируется, запускаются множественные нижестоящие сигнальные пути, такие как Ras-Raf-MEK-ERK и PI3K-AKT-mTOR, способствующие синтезу ДНК и пролиферации клеток [5].

Среди пациентов с мутациями EGFR у большинства (45%) имеется либо делеция экзона 19, либо мутация экзона 21 L858R (40%). Эти мутации наиболее хорошо изучены при НМРЛ, при этом доступно несколько одобренных FDA методов их лечения, влияющих на выживаемость. Ингибиторы тирозинкиназы первого и второго поколения (гефитиниб, эрлотиниб и афатиниб), а затем и ингибитор третьего поколения (осимертиниб) продемонстрировали улучшение медианы выживаемости без прогрессирования (мВБП) по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с мутациями EGFR [6].

Терапевтические стратегии одинаковы, независимо от вида чувствительной мутации, однако при наличии в опухолях точечной замены L858R в 21 экзоне при подгрупповом анализе исходы лечения стабильно оказываются хуже по сравнению с del19ex [7].

На конференции ASCO 2023 года были представлены результаты исследования AGAIN, в котором сравнивалась эффективность монотерапии гефитинибом (250 человек) или осимертинибом (97 человек) с эффективностью интегрированной химиотерапии в лечение данными ИТК (251 и 96 человек соответственно). Дизайн исследования был построен таким образом, что экспериментальная группа получала терапию ИТК с 1 по 56 день, а затем проводилось 3 курса химиотерапии по схеме пеметрексед и карбоплатин/цисплатин. Пациенты, не имеющие прогрессирования заболевания по окончании химиотерапии затем, продолжали принимать изначальный таргетный препарат.

По представленным результатам, для всех пациентов без учета варианта таргетного препарата, установлено статистически значимое увеличение медианы выживаемости без прогрессирования при использовании интегрированного подхода 12 (10.8–14.4) vs 18 (15.6–20.4) HR (95% ДИ) 0.762 (0.628–0.925; $P = .0058$). При подгрупповом анализе выявлено, что для монотерапии гефитинибом и осимертинибом мВБП составила 9.6 мес (9.6–12.0) и 20.4 мес (14.4–28.8) соответственно, для экспериментальной группы при использовании гефитиниба и осимертиниба 14.4 мес (12.0–18.0) и 25.2 мес (18.0–34.8) соответственно. Тем не менее ЧОО получилась схожей с некоторой тенденцией к увеличению при использовании только ИТК – 78% (72.0–83.3) для монотерапии ИТК и 71.6% (65.3–77.3) для ИТК с интегрированной химиотерапией.

В данном исследовании увеличение мВБП не перешло в увеличение общей выживаемости. Медиана общей выживаемости составила 48 (40.8–55.2) месяцев для монотерапии ИТК и 48 (43.2–54.0) месяцев для ИТК + химиотерапия, причем для гефитиниба в монорежиме она составила 43.2 мес (37.2–51.6), для гефитиниба + ИТК 45.6 мес (40.8–51.6) HR (95% ДИ) 1.016 (0.774–1.332; $P = .9124^*$); для осимертиниба медиана не достигнута (40.8-NE), так же как и для осимертиниба + ИТК (NE-NE) 0.835 (0.484–1.442; $P = .5154$) [8, 9, 10]. Однако, в статьях, посвященных данному исследованию AGAIN, указывается, что преимущество в общей выживаемости не было достигнуто ни для каких подгрупп при применении интегрированной химиотерапии, но при этом ни одного полноценного подгруппового анализа (например, по результатам мутаций del19ex и L858R) не было представлено. Сравнивать результаты выживаемости пациентов, опухоли которых несут обе этих мутации, совместно между гефитинибом и осимертинибом ± интегрированной химиотерапией кажется не корректно, так как давно известно, что применение осимертиниба само по себе статистически значимо

увеличивает общую выживаемость для пациентов с опухолью, несущими мутацию del19ex. Для мутации L858R не было установлено никакого статистически значимого улучшения общей выживаемости по сравнению с гефитинибом. Таким образом, рациональный подход к терапии I линии данной когорты пациентов остается нерешенной клинической задачей.

Целью исследования являлось определение возможности увеличения медианы мВБП и мОВ пациентов при добавлении химиотерапии к таргетной терапии I линии при наличии в опухоли только мутации L858R по сравнению с использованием ИТК первого и второго поколения в монорежиме.

С 2015 года по 2021 год в исследование включено 45 пациентов: экспериментальную группу (группа 2) было включено 23 пациента, а в контрольную группу (группа 1) 22 пациента, имеющих метастатическую аденокарциному легкого или прогрессирующее после лечения локальных и местно-распространенных форм с подтвержденной мутацией L858R в 21 экзоне и проходивших лечение на базе НМИЦ онкологии Н. Н. Блохина и НМИЦ онкологии Минздрава России г. Ростов-на-Дону.

Пациенты экспериментальной группы должны были получать ИТК первого (гефитиниб, эрлотиниб) или второго поколения (афатиниб) первые 2 месяца лечения. Затем прием таргетного препарата прекращался, и производилась оценка эффекта. При отсутствии прогрессирования болезни далее пациенты получали 3 курса химиотерапии по схеме паклитаксел 175мг/м² + карбоплатин АUC 5 со стандартным интервалом в 21 день. После повторной оценки возобновлялась таргетная терапия изначальным препаратом.

Контрольная группа получала только таргетную терапию. При прогрессировании после первого контрольного обследования пациенты исключались из исследования.

У 1 из 23 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания на первом этапе таргетной терапии, таким образом первичная резистентность составила 4,3% от общего числа пациентов. В дальнейшую оценку данный пациент не включался.

Таким образом все статистические расчеты между группами были выполнены с условием отсутствия первичной резистентности в каждой из групп.

Средний возраст пациентов составил 63 года (59,5–71), из них 30 (68,2%) женщин и 14 (31,8%) мужчин. 12 пациентов (27,3%) являлись бывшими или 2 (4,5%) настоящими курильщиками, а 30 пациентов (68,2%) отрицали факт курения в своей жизни. Распределение пациентов по группам в зависимости от вышеуказанных параметров указано в *таблице 1*.

Подавляющее количество пациентов в обеих группах отрицало факт курения и было представлено женщинами. Несколько меньше трети пациентов (27,3%) и в контрольной, и в экспериментальной группе являются бывшими курильщиками и только 2 пациента (9,1%) на момент установления метастатического заболевания продолжали курить.

У большинства пациентов 33 (75%), включенных в исследование, был диагностирован НМРЛ на IV стадии.

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Группа 1 (ИТК) n=22	Группа 2 (ИТК+ХТ) n=22	р
Возраст (лет)	62,5 (58,5–70,3)	63,5 (60–70,8)	0,557
Пол			>0,999
женщины	15 (68,2%)	15 (68,2%)	
мужчины	7 (31,8%)	7 (31,8%)	
Анамнез курения			0,645
отрицает факт курения	16 (72,7%)	14 (63,6%)	
бывший курильщик	6 (27,3%)	6 (27,3%)	
курильщик	0 (0%)	2 (9,1%)	

Таблица 2
Клиническая характеристика пациентов и результаты проведенных исследований

Характеристика	Группа 1 (ИТК) n=22	Группа 2 (ИТК+ХТ) n=22	р
ECOG			0,347
0	6 (27,3%)	10 (45,5%)	
1	16 (72,7%)	12 (54,5%)	
Поражение л/у (сN)			0,267
0	1 (4,5%)	5 (22,7%)	
1	3 (13,6%)	3 (13,6%)	
2	12 (54,5%)	7 (31,8%)	
3	6 (27,3%)	7 (31,8%)	
Стадия			0,59
I	1 (4,5%)	3 (13,6%)	
II	0 (0%)	1 (4,5%)	
III	3 (13,6%)	3 (13,6%)	
IV	18 (81,8%)	15 (68,2%)	
Дифференцировка (G)			0,212
нет данных	17 (77,3%)	13 (59,1%)	
высокодифференцированная	3 (13,6%)	1 (4,5%)	
умереннодифференцированная	0 (0%)	2 (9,1%)	
низкодифференцированная	2 (9,1%)	5 (22,7%)	
недифференцированная	0 (0%)	1 (4,5%)	
Локализация метастазов до начала I линии терапии			
плевра/плеврит	6 (27,3%)	6 (27,3%)	>0,999
в контралатеральном легком	8 (36,4%)	7 (31,8%)	>0,999
в костях	7 (31,8%)	8 (36,4%)	>0,999
в ЦНС	1 (4,5%)	1 (4,5%)	>0,999
в надпочечнике	0 (0%)	1 (4,5%)	>0,999
в печени	1 (4,5%)	3 (13,6%)	0,607

Метастазирование при прогрессировании местно-распространенных или локализованных форм рака легкого, а также при первично-метастатическом раке легкого было схожим в обеих группах. Чаще всего отмечено поражение легких в 34,1% (15) случаев, метастазы по плевре или метастатический плеврит наблюдался в 27,3% (12) случаев, поражение костей также наблюдалось в 34,1% (15) случаев, а метастатическое поражение печени отмечено в 9,1% (4) случаев. Метастаз в ЦНС до лечения выявлен у 1 пациента (4,5%), который получил оперативное лечение с диагностической целью.



Рисунок 1. Оценка эффективности 1-го блока таргетной терапии в экспериментальной группе (n=22)



Рисунок 2. Оценка эффективности лечения после получения интегрированной химиотерапии у пациентов экспериментальной группы (n=22)



Рисунок 3. Эффективность терапии I линии у пациентов экспериментальной группы (n=22)

Таблица 3
Характеристика пациентов в контрольной и экспериментальной группе в зависимости от объема лечения

Характеристика	Группа 1 (ИТК) n=22	Группа 2 (ИТК+ХТ) n=22	p
Таргетный препарат			0,002
гефитиниб	11 (50%)	21 (95,5%)	
афатиниб	6 (27,3%)	1 (4,5%)	
эрлотиниб	5 (22,7%)	0 (0%)	
Количество курсов интегрированной ХТ			<0,001
2	-	3 (13,6%)	
3	-	19 (86,4%)	

Таблица 4
Коррекция лечения по причине токсичности

Характеристика	Группа 1 (ИТК) n=22	Группа 2 (ИТК+ХТ) n=22	p
Перерыв в лечении			0,607
нет	21 (95,5%)	19 (86,4%)	
да	1 (4,5%)	0 (0%)	
Отмена курса ХТ	0 (0%)	1 (4,5%)	
Замена gefitiniba на afatinib	0 (0%)	1 (4,5%)	
Редукция дозы ХТ	0 (0%)	1 (4,5%)	



Рисунок 4. Эффективность терапии I линии в контрольной и экспериментальной группах исследования

Распределение пациентов по группам в зависимости от клинических характеристик и результатов проведенных обследований представлено в таблице 2.

Анализируя данные таблицы 2, очевидно, что пациенты в обеих группах имели схожее распределение по стадиям, статусу ECOG и локализации отдаленных метастазов.

По поводу первично установленного диагноза 32 (72,7%) пациента не получали никакого лечения, у 6 (13,6%) пациентов изначально было проведено хирургическое лечение по поводу ранней стадии НМРЛ, 2 (4,5%) пациента получили до включения в исследование хирургическое лечение + адъювантную ХТ ± ЛТ на первичную опухоль, после чего было зафиксировано прогрессирование болезни. Допускалось включение в исследование пациентов, получивших симптоматическую ЛТ по поводу метастазов в костях и головном мозге.

Таргетная терапия gefitinibом использовалась чаще всего у 32 пациентов (72,7%), тогда как afatinib применялся у 7 (15,9%) пациентов, а erlotinib у 5 (11,4%) пациентов.

Среди пациентов экспериментальной группы 19 (86,4%) завершили полностью 3 цикла химиотерапии, 3 (13,6%) пациента завершили только 2 цикла химиотерапии в связи с развившейся гематологической токсичностью.

Характеристика пациентов по группам в зависимости от лечения представлена в таблице 3.

В экспериментальной группе наиболее часто применялся gefitinib: его получал 21 пациент (95,5%). Afatinib получал 1 пациент (4,5%), а erlotinib не использовался ни у кого из пациентов в данной группе.

В контрольной группе gefitinib применялся у половины пациентов 11 (50%), 6 (27,3%) пациентов получали в качестве лечения afatinib и 5 (22,7%) пациентов получали erlotinib.

Оценка эффекта в экспериментальной группе проводилась дважды: после завершения первого этапа таргетной терапии, а затем после добавления этапа химиотерапии. У 6 пациентов (27,3%) достигнута частичная регрессия опухоли в течение первых 2 месяцев приема таргетного препарата (рис. 1).

После курсов интегрированной химиотерапии частичный ответ был установлен у 8 пациентов и составил – 36,4%. Стабилизация болезни наблюдалась чаще, что составило 63,6% (14 пациентов). Как уже говорилось ранее, у 1 пациента на фоне первого этапа таргетной терапии зарегистрирован рост опухоли, и эти пациенты

были исключены из исследования. Прогрессирования на фоне химиотерапии не зафиксировано (рис. 2).

В дальнейшем при втором блоке приема таргетного препарата у 2 (9,1%) пациентов частичный ответ реализовался в полный, у 5 пациентов со стабилизацией процесса после химиотерапии и первого блока таргетного лечения удалось добиться частичного ответа.

Таким образом на фоне экспериментального лечения полная регрессия опухоли отмечена у 2 (9,1%) пациентов, частичный ответ отмечен у 11 (50%), и у 9 (40,9%) пациентов – стабилизация.

Медиана продолжительности наблюдения составила 36 месяцев. В контрольной группе стабилизация заболевания наблюдалась у 16 (72,7%) пациентов, у 6 (27,3%) пациентов удалось достичь частичного ответа, полных ответов на фоне монотерапии ИТК не отмечено (рис. 4).

Анализируя токсичность, получены интересные данные: статистически значимо повышен риск диареи ($p = 0,012$) в контрольной группе, которая встречалась в 59,1% случаев, что вероятно связано с более частым применением афатиниба и, возможно, эрлотиниба. При этом в экспериментальной группе статистически значимо ($p = 0,045$) повышена общая токсичность, в которую входила астения, миалгия, атралгия, которые отмечены в 45,5% случаев, что, по-видимому, связано с использованием химиотерапии, содержащей паклитаксел. В целом токсичность была выше в экспериментальной группе. Различные виды токсичности и частота их встречаемости представлены на рисунке 5.

Частота развития токсичности 1 и 2 степени была одинаковой в обеих группах, трое пациентов (13,6%) контрольной группы лечение перенесли без осложнений (рис. 6).

У 1 (4,5%) пациента экспериментальной группы был отменен 3 курс химиотерапии в связи с развитием 4-й степени гематологической токсичности. Также у 3-х (13,6%) пациентов экспериментальной группы отмечалось развитие токсичности 3-й степени, у одного из них это потребовало смены таргетного препарата гефитиниба на афатиниб, у второго редукции дозы химиопрепаратов (табл. 4).

Выживаемость без прогрессирования статистически различалась в группах ($p=0,004$), медиана времени до прогрессирования в контрольной группе составило 13 [95% ДИ: 11–17] месяцев, в экспериментальной группе – 23 [95% ДИ: 16–36] (рис. 7).

Показатели 1-летней и 2-летней ВБП в экспериментальной группе составили 90,9% и 13,6% соответственно; в контрольной группе – 54,5% и 13,6% соответственно.

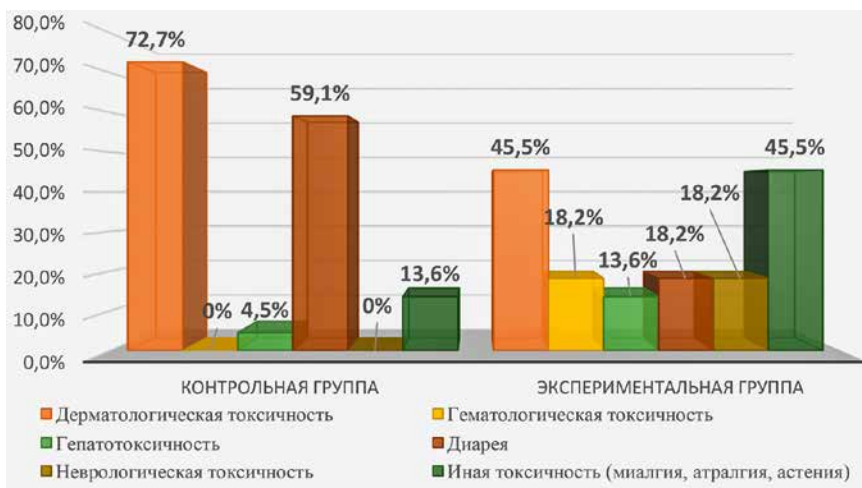


Рисунок 5. Частота встречаемости различных видов токсичности в контрольной и экспериментальной группах

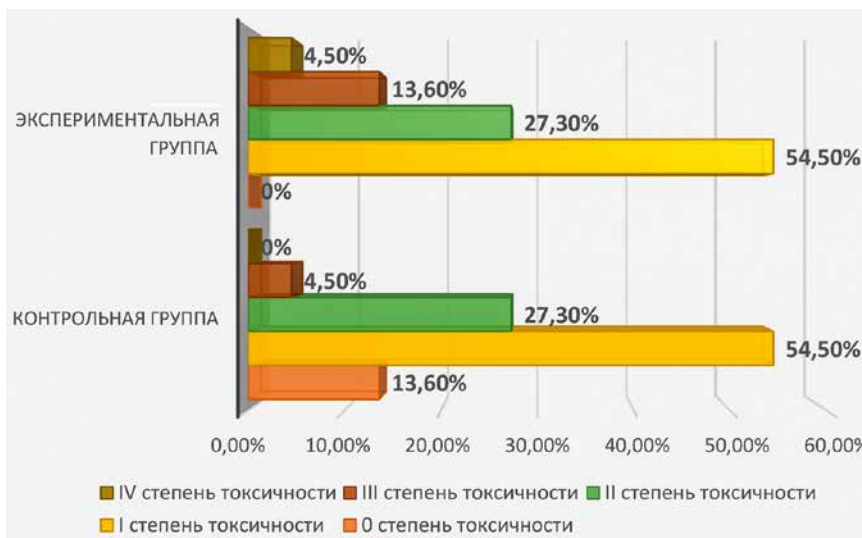


Рисунок 6. Частота встречаемости осложнений различной степени при 1 линии лечения в контрольной и экспериментальной группах

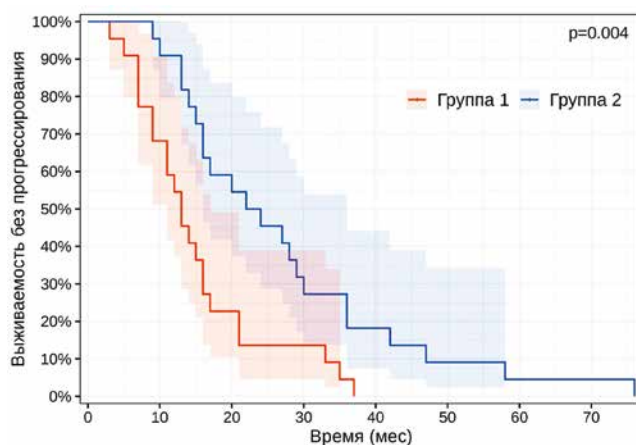


Рисунок 7. Выживаемость без прогрессирования (группа 1 – контрольная группа пациентов, группа 2 – экспериментальная группа пациентов)

Показатели 1-летней и 2-летней ОВ в контрольной группе составили 81,80% и 59,1% соответственно; в экспериментальной группе 90,9% и 86,40% соответственно (рис. 8 и 9).

Общая выживаемость пациентов в контрольной группе была статистически значимо ниже по сравнению



Рисунок 8. 1-летняя и 2-летняя ВБП в контрольной и экспериментальной группах



Рисунок 9. 1-летняя и 2-летняя ОВ в контрольной и экспериментальной группах

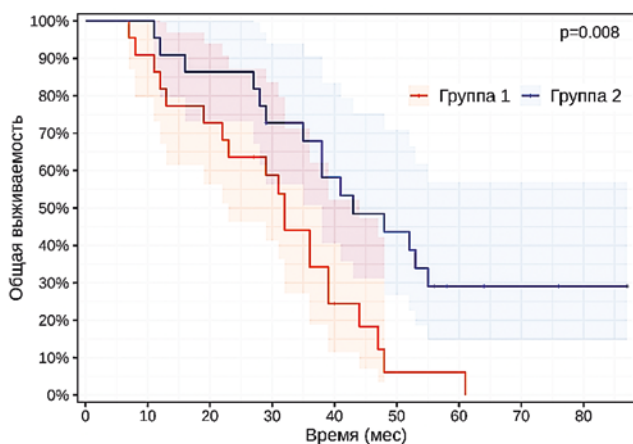


Рисунок 10. Общая выживаемость (группа 1 – контрольная группа пациентов, группа 2 – экспериментальная группа пациентов)

с экспериментальной группой [95% ДИ: 1,26–5,12], $p=0,008$; медиана общей выживаемости в контрольной группе составила 32 [95% ДИ: 23–44] месяца, в экспериментальной группе – 43 [нижняя граница 95% ДИ – 38] месяца (рис. 10).

Таким образом, мы экспериментально доказали, что для пациентов, имеющих мутацию в 21 экзоне L858R, добавление химиотерапии к таргетному лечению статистически значимо увеличивает не только медиану выживаемости без прогрессирования, но что самое главное – общую выживаемость.

И этому есть вполне научное объяснение. Суть кроется в биохимических особенностях генетической поломки. В отличие от мутации del19ex, мутация L858R не стабилизирует тирозинкиназу EGFR в активном состоянии, а дестабилизирует ее в целом. Учитывая, что существующие ингибиторы способны воздействовать только на активную форму, мы получаем в результате недостаточную активность ингибиторов тирозинкиназы, так как часть из них, попадая на неактивное состояние EGFR, просто не может воздействовать на опухолевую клетку. Химиотерапия же в данной ситуации позволяет решать этот вопрос, так как ее воздействие на опухолевую клетку не зависит от мутационного статуса.

Подводя итог, по результатам нашего исследования, учитывая в т. ч. биохимические особенности мутации, мы рекомендуем рассмотреть возможность назначения интегрированной химиотерапии для пациентов, имеющих в опухоли мутацию L858R немелкоклеточного рака легкого.

Обсуждение

Учитывая крайне схожий дизайн нашего исследования и исследования AGAIN, возникает вопрос, почему отмечена такая разница в показателях ОВ?

Вероятно, все дело не только в выборе I линии, но и во влиянии особенностей II линии терапии. Логичнее для практической деятельности врача, сравнивать не отдельный ИТК в монорежиме с таким же ИТК плюс интегрированная химиотерапия, а, например, результаты gefitinib плюс интегрированная химиотерапия против монотерапии осимертинибом. Положительный результат данного сравнения позволил бы обеспечить большее число пациентов эффективным лечением в условиях ограниченной доступности осимертиниба, а также обеспечить пациентов потенциальной эффективной II линии терапии при наличии мутации резистентности T790M. Это действительно могло бы привести к увеличению ОВ пациентов с опухолями, несущими мутацию L858R, в отличие от изначального применения монотерапии осимертиниба в I линии.

В нашем исследовании в экспериментальной группе в качестве II линии 8 (36,3%) пациентов продолжили получать таргетную терапию. Из них 3 (13,6%) пациента продолжили после прогрессирования предыдущее лечение, но получили локальный контроль метастазов, 3 (13,6%) пациента были переведены на осимертиниб после прогрессирования, 1 (4,5%) пациент переведен на осимертиниб из-за токсичности на фоне предыдущей терапии и еще 1 (4,5%) пациент в качестве второй линии терапии стал получать афатиниб. Химиотерапию получили 7 (31,8%) пациентов, а химиотерапию в комбинации с антиангиогенными агентами 1 (4,5%) пациент. Из 22 пациентов экспериментальной группы 3 (13,6%) человека все еще продолжали терапию I линии на момент сбора данных, а еще 3 (13,6%) человека по причине ухудшения общего состояния получили только симптоматическую терапию. Таким образом из 19 пациентов, которые имели необходимость в смене лечения (непереносимую токсичность или прогрессирование), 16 (84,2%) пациентов смогли продолжить специфическое лечение.

В качестве III линии таргетную терапию ИТК получили 5 (26,3%) пациентов, из которых 1 (5,3%) пациент был переведен на осимертиниб после прогрессирования на химиотерапии во II линии, 1 (5,3%) пациент был переведен на афатиниб по причине токсичности предыдущего лечения, а 3 (15,7%) пациента на афатиниб.

Таким образом в нашем исследовании каждый 4-й пациент из выживших в III линии получил тот или иной таргетный препарат. Вероятно, можно сделать вывод, что применение таргетной терапии с интегрированной химиотерапией в I линии не влияет на эффективность таргетной терапии в последующих линиях лечения, а возможно даже улучшает ее. Для сравнения в контрольной группе 7 (31,8%) пациентов во II линии продолжило получать ИТК, из которых 6 (27,3%) пациентов были переведены на осимертиниб, а 1 (4,5%) пациент на афатиниб, 4 (18,2%) пациента получили четырехкомпонентную схему, 6 (27,3%) пациентов получили химиотерапию, 4 (18,2%) пациента не получили больше никакого лечения в связи с тяжестью состояния. В III линии лечения 6 (38,9%) пациентов продолжили получать таргетную терапию в контрольной группе, из которых 3 (16,7%) пациента продолжили II линию плюс локальный контроль, 1 (5,5%) пациент был переведен на осимертиниб, 3 (16,7%) пациента переведены на афатиниб плюс локальный контроль при необходимости. Очевидно, что мы получаем схожую частоту возобновления/продолжения таргетной терапии, а интеграция химиотерапии не влияет на эти показатели при этом значительно улучшая результаты ВВП I линии.

Вывод

Исследование показывает насколько важно индивидуально подходить к лечению пациентов в зависимости от того, какая мутация выявлена в опухоли, так как мутации del19ex и L858R очень разные по своей природе и приводят к разным состояниям активности тирозинкиназы, а объединение их в единую болезнь путает результаты исследований и делает их недостаточно объективными ни для одной из них. Вполне вероятно, что применение ИТК с интегрированной химиотерапией должно в будущем стать стандартом лечения I линии при наличии мутации L858R, а вот с ИТК первого/второго поколения или третьего поколения это тема, требующая дальнейшего изучения.

Сведения об авторах

Мандрина Марьяна Олеговна, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 3 лекарственного отдела НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова¹. E-mail: minavasya@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7879-614X

Барболина Татьяна Дмитриевна, врач-онколог, к.м.н., научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 3¹, ассистент кафедры онкологии². E-mail: katan4ik@list.ru. ORCID: 0000-0002-4548-1026

Владиминова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением отделом лекарственного лечения опухолей, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии³. ORCID: 0000-0001-8852-9037

Сторожакова Анна Эдуардовна, к.м.н. заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2³. ORCID: 0000-0003-0965-0264

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета⁴, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 3¹. E-mail: ikoskos@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4469-502X

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

²Научно-образовательный институт непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Юшчука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Мандрина Марьяна Олеговна. E-mail: minavasya@yandex.ru

Для цитирования: Мандрина М.О., Барболина Т.Д., Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Лактионов К.К. Анализ эффективности интегрированной химиотерапии в лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR L858R в 21 экзоне ингибиторами тирозинкиназы первого и второго поколения. Медицинский алфавит. 2024; (32): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-7-13>

Список литературы / References

- Cao W, Chen HD, Yu YW, Li N, Chen WQ. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Chin Med J* 2021;7:783–91.
- Jemal A, Miller KD, Ma J, Siegel R, Fedewa SA, Islami F, et al. Higher lung cancer incidence in young women than young men in the United States. *N Engl J Med* 2018;378:1999–2009.
- Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: Impact of advances since 2015. *J Thorac Oncol* 2022;17(3):362–387.
- Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(2):21–26.
- Zhang H, Berezov A, Wang Q, Zhang G, Drebin J, Murali R, Greene M. ErbB receptors: From oncogenes to targeted cancer therapies. *J Clin Invest*. 2007; 117(8): 2051–2058.
- Chu QS. Targeting non-small cell lung cancer: driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835919895756.
- Zhang Y, Sheng J, Kang S, Fang W, Yan Y, Hu Z et al. Patients with Exon 19 Deletion Were Associated with Longer Progression-Free Survival Compared to Those with L858R Mutation after First-Line EGFR-TKIs for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis *PLoS One* 2014;9(9): e107161.
- Kanda S, Niho S, Kurata T, Nomura S, Kawashima Y et al. A phase III study comparing EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) monotherapy and EGFR-TKI with inserted cisplatin (CDDP) plus pemetrexed (PEM) as a first-line treatment in patients (pts) with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSqNSCLC) harboring EGFR activating mutation (EGFR-NSqNSCLC): JCOG1404/WJOG8214L, AGAIN study. *J. Clin Oncol* 2023;41(17): LBA9009.
- Kanda S, Harinouchi Y, Fujiwara T, Nohjima Y, Yamamoto N, Sekine I, Kuniton H, et al. Cytotoxic chemotherapy may overcome the development of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) therapy. *Lung Cancer* 2015;89(3): 287–93.
- Soria JC et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 113–25.

Вклад авторов: концепция статьи – Мандрина М.О., Лактионов К.К.; концепция и дизайн исследования – Мандрина М.О., Лактионов К.К.; написание текста – Мандрина М.О., Барболина Т.Д.; сбор и обработка материала – Мандрина М.О., Лактионов К.К., Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э.; обзор литературы – Мандрина М.О., Лактионов К.К., Барболина Т.Д.; перевод на английский язык – Мандрина М.О., Барболина Т.Д.; анализ материала – Мандрина М.О., Лактионов К.К.; статистическая обработка – Мандрина М.О.; редактирование – Лактионов К.К., Барболина Т.Д., Владимирова Л.Ю.; утверждение окончательного варианта статьи – Лактионов К.К., Владимирова Л.Ю.

Authors' contribution: concept of the article – Mandrina M.O., Laktionov K.K.; concept and design of the study – Mandrina M.O., Laktionov K.K.; writing the text – Mandrina M.O., Barbolina T.D.; collection and processing of material – Mandrina M.O., Laktionov K.K., Vladimirova L. Yu., Storozhakova A.E.; literature review – Mandrina M.O., Laktionov K.K., Barbolina T.D.; translation into English – Mandrina M.O., Barbolina T.D.; material analysis – Mandrina M.O., Laktionov K.K.; Statistical processing – Mandrina M.O.; editing – Laktionov K.K., Barbolina T.D., Vladimirova L. Yu.; approval of the final version of the article – Laktionov K.K., Vladimirova L. Yu.

Статья поступила / Received 03.12.24
Получена после рецензирования / Revised 05.12.24
Принята в печать / Accepted 05.12.24

About authors

Mandrina Maryana O., postgraduate student at Oncology Dept of Drug Treatment Methods (chemotherapeutic) No. 3 of Drug Dept of the Research Institute of Cancer Treatment named after N.N. Trapeznikov¹. E-mail: minavasya@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7879-614X

Barbolina Tatyana D., oncologist, PhD Med, researcher at Oncology Dept of Drug Treatment Methods (Chemotherapeutic) No. 3¹, assistant at Oncology Dept². E-mail: katan4ik@list.ru. ORCID: 0000-0002-4548-1026

Vladimirova Lyubov Yu., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Drug Treatment of Tumors, head of Dept of Antitumor Drug Therapy³. ORCID: 0000-0001-8852-9037

Storozhakova Anna E., PhD Med, head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 2³. ORCID: 0000-0003-0965-0264

Laktionov Konstantin K., DM Sci (habil.), professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy of Faculty of Medicine⁴, head of Oncology Dept of Drug Therapy (Chemotherapeutic) No. 3¹. E-mail: ikoskos@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4469-502X

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

²Scientific and Educational Institute of Continuous Professional Education named after N.D. Yushchuk of Russian University of Medicine, Moscow, Russia

³National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Mandrina Maryana O. E-mail: minavasya@yandex.ru

For citation: Mandrina M.O., Barbolina T.D., Vladimirova L. Yu., Storozhakova A.E., Laktionov K.K. Analysis of the efficiency of integrated chemotherapy in the treatment of patients with non-small cell lung cancer with egfr l858r mutation in exon 21 using first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Medical alphabet*. 2024; (32): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-7-13>

Собственный опыт применения двойной анти-HER2 терапии при раке внутрипеченочных желчных протоков

П. В. Голубев¹, Е. С. Кузьмина¹, И. А. Покатаев¹, С. А. Голубева², Д. С. Конторович¹, Р. С. Сыдыкова¹, С. А. Партс¹, В. Н. Галкин¹

¹ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Рак билиарного тракта является редким и одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований. Основным методом радикального лечения является хирургический. Однако, только у 1/3 больных возможно применение данного подхода, остальные же пациенты имеют нерезектабельный, местно-распространенный или уже метастатический процесс. Лечебной тактикой данной группы больных является системная лекарственная противоопухолевая терапия. В данной статье мы представляем описание клинического случая эффективного лечения пациента с распространенной внутрипеченочной холангиокарциномой с использованием не только стандартных цитостатиков, но и современных таргетных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: холангиокарцинома, рак желчного протока, рак внутрипеченочного желчного протока, анти-HER2-терапия, трастузумаб, пертузумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Own experience of using anti-HER2 therapy for cancer of the intrahepatic cholangiocarcinoma

P. V. Golubev¹, E. S. Kuzmina¹, I. A. Pokataev¹, S. A. Golubeva², D. S. Kontorovich¹, R. S. Sydykova¹, S. A. Parts¹, V. N. Galkin¹

¹ Moscow City Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russia.

² P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia.

SUMMARY

Cancer of the biliary tract is rare and one of the most aggressive malignancies. The main method of radical treatment is surgical. However, only 1/3 of patients can use this approach, while the rest of the patients have an unresectable, locally widespread or already metastatic process. The therapeutic tactic of this group of patients is systemic drug antitumor therapy. In this article, we present a description of a clinical case of effective treatment of a patient with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma using not only standard cytostatics, but also modern targeted drugs.

KEYWORDS: cholangiocarcinoma, intrahepatic cholangiocarcinoma, anti-HER2-therapy, trastuzumab, pertuzumab.

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

Введение

Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) бесспорно можно отнести к группе орфанных заболеваний, которое составляет всего 3% от всех опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)[1].

В настоящее время к холангиокарциноме относят 3 группы опухолей в зависимости от локализации и этиологии: рак желчного пузыря, рак внутри – и внепеченочных желчных протоков. Рак протоков ворот печени (до 50% всего ХЦР) относят к опухолям внепеченочной локализации (опухоль Клацкина). Несколько реже встречается опухоли дистальной локализации – до 40%, и только у 10% определяются опухоли внутрипеченочных желчных протоков. Именно такой клинический случай мы бы хотели представить в нашей статье.

Онкологические результаты лечения больных раком желчевыводящей системы остаются неудовлетворительными. Выполнить радикальное хирургическое вмешательство удается

только у 30–35% больных, а показатель 5-летней общей выживаемости у таких пациентов варьирует от 11 до 40% [2–6].

Более 2/3 пациентов на момент постановки диагноза имеют нерезектабельный, местно-распространенный или уже метастатический процесс. Основной лечебной тактикой данной группы больных является системная лекарственная противоопухолевая терапия. До недавнего времени, основой противоопухолевой терапии являлось использование стандартных цитостатиков. Однако в настоящее время в повседневную практику врача-онколога вошли иммуноонкологические и таргетные препараты, которые позволили улучшить результаты лечения [7, 8]. В данной статье мы представляем описание клинического случая эффективного лечения пациента с распространенным внутрипеченочным холангиоцеллюлярным раком (ВПХЦР) с использованием не только стандартных цитостатиков, но и современных таргетных препаратов.

Клинический случай

Пациентка Х 59 лет, в феврале 2023 года, по поводу узловых образований обеих долей щитовидной железы проходила комплексное обследование в условиях ГКОБ № 1 ДЗМ (в настоящее время – Онкологический центр № 1 ГКБ им СС Юдина ДЗМ). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости выявлены суспензионные очаги в печени. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости, по данным которой визуализируются множественные образования печени (около 7) с вовлечением стенок желчного пузыря, левой и промежуточной печеночных вен, а также лимфаденопатия в области ворот печени. С целью морфологической верификации в мае 2023 года выполнена биопсия образования печени под УЗИ-контролем. По данным планового морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований верифицирована внутрипеченочная холангиокарциномамалых протоков. Выполнено комплексное обследование в объеме: компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия. Данных за отдаленное метастазирование не получено. Учитывая распространенность опухолевого процесса, невозможность выполнения радикального хирургического вмешательства, возраст и сохраненный соматический статус, пациентке с июня 2023 года начато проведение полихимиотерапии (ПХТ) 1 линии по схеме GemCis: Гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни + цисплатин 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни, каждые 3 недели. С июня по август 2023 года пациентке реализовано 3 курса ПХТ по вышеуказанной схеме, в процессе которых также выполнено молекулярно-генетическое исследование (МГИ) с целью поиска таргетных мишеней и возможных лечебных опций. У пациентки отсутствовала мутация в 15 экзоне гена BRAF и микросателлитная нестабильность (MSS), но при этом определялась гиперэкспрессия HER2 (3+). По данным контрольной комплексной КТ от августа 2023 года

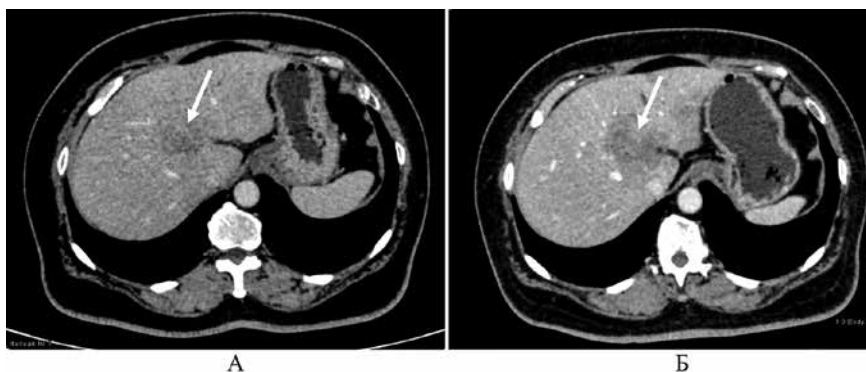


Рисунок 1. Динамика по КТ на фоне 1 линии ПХТ по схеме GemCis: А – стартовое исследование от июня 2023 года (BASELINE); Б – после 3 курсов ПХТ от августа 2023 года (ПРОГРЕССИРОВАНИЕ)

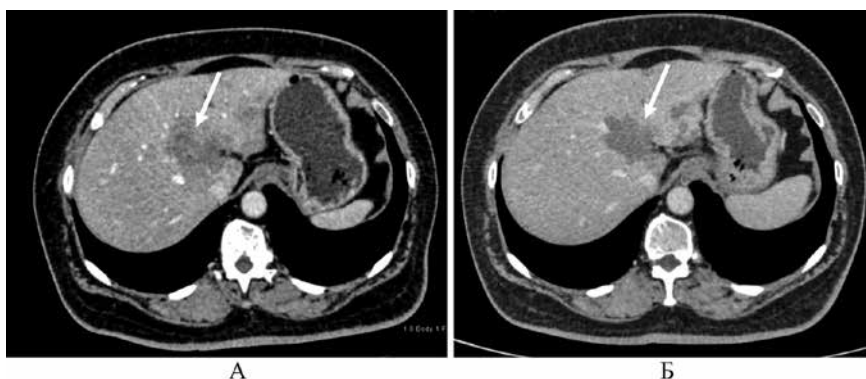


Рисунок 2. Динамика по КТ на фоне 2 линии ПХТ по схеме GemCis: А – стартовое исследование от августа 2023 года (BASELINE); Б – после 3 курсов ПХТ от декабря 2023 года (НАДИР)

(после 3 курсов ПХТ по схеме GemCis) определялось прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров очагов печени, наибольшие из которых:

- в S4a с переходом на S8 53×67 мм (ранее до 37×44 мм);
- в S3 размерами 22×30 мм (ранее до 19×22 мм);
- в S4b с признаками вовлечения стенок дна желчного пузыря, размерами 18×21 мм (ранее до 14×16 мм) (рис. 1). ВБП на первой линии стандартной химиотерапии по схеме GemCis составила всего 3 месяца.

Клиническая ситуация была обсуждена на расширенном онкологическом консилиуме, где с учетом распространенности опухолевого процесса, морфологической и ИГХ структуры опухоли, в качестве второй линии противоопухолевого лечения была рекомендована химио-таргетная терапия по схеме: трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 21 день + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) 1 раз в 21 день + паклитаксел 80 мг/м² еженедельно. С сентября 2023 года начато лечение по вышеуказанной схеме. По данным контрольных обследований после 3 курсов химио-таргетной терапии в декабре 2023 года отмечалось уменьшение таргетных очагов в печени на 20% по критериям RECIST 1.1. (рис. 2). Кроме этого, в связи с гематологической (лейкопения 2 степени и нейтропения 3 степени) и гастроинтестинальной токсичностью (диарея 1–2 степени), со второго курса доза паклитаксела редуцирована до 60 мг/м².

Вторая линия лекарственной противоопухолевой терапии продолжена. По данным контрольных обследований в марте 2024 года (после 6 курсов комбинированной химио-таргетной терапии) зафиксировано прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров ранее определяемых и появления новых метастатических очагов в печени (рис. 3). ВБП во второй линии химиотерапии в комбинации с анти-HER2 агентами составила 7 месяцев.

В связи с прогрессированием опухолевого процесса и сохраненным статусом пациентки с марта 2024 года было начато проведение 3 линии паллиативной лекарственной терапии по схеме FOLFOX.



Рисунок 3. Динамика по КТ на фоне 2 линии ПХТ по схеме GemCis: А – стартовое исследование от августа 2023 года (BASELINE); Б – после 3 курсов ПХТ от декабря 2023 года (НАДИР); В – после 6 курсов ПХТ от марта 2024 года (ПРОГРЕССИРОВАНИЕ)

Обсуждение

Безусловно, показатели выживаемости больных с ХЦР остаются неудовлетворительными. «Золотым» стандартом первой линии является комбинированная химиотерапия по схеме GemCis: Гемцитабин 1000 мг м2 в 1-й и 8-й дни + цисплатин 25 мг/м2 в 1-й и 8-й дни, каждые 3 недели [9].

Добавление иммуноонкологических препаратов к химиотерапии 1 линии позволило несколько увеличить общую и безрецидивную выживаемость. По данным рандомизированного исследования III фазы TOPAZ-1, добавление ингибитора рецептора программируемой гибели клеток (PDL-1) дурвалумаба к стандартной ХТ 1 линии GemCis позволило увеличить медиану ОВ с 11,5 до 12,8 месяцев, а также медиану ВВП с 5,7 до 7,2 месяцев [10].

Увеличение общей выживаемости достигнуто и при добавлении пембролизумаба. Согласно результатам исследования KEYNOTE-966, комбинация пембролизумаб + GemCis в качестве 1 линии распространенного ХЦР позволяет увеличить медиану ОВ с 10,9 до 12,7 месяцев, но при этом не влияя на ВВП. Оба режима химио-иммунотерапии продемонстрировали приемлемый профиль токсичности, не снижая качество жизни больных [11].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, оптимальная схема 2 линии до конца не определена. Рекомендуется проведение ИГХ и МГИ исследований, с последующим назначением молекулярно-направленной терапии. В случае отсутствия таргетных мишеней рекомендуется использование схем с включением оксалиплатина, 5-фторурацила, либо иринотекана [12].

Частота встречаемости генетических поломок при билиарном раке варьируется в зависимости от локализации. Наиболее часто встречается амплификация HER2 при раке желчного пузыря, до 20%. Наиболее редким является обнаружение транслокации NTRK при всех локализациях, менее 1%, а также транслокация FGFR2 при внутрипеченочной холангиокарциноме (1%) и раке желчного пузыря (1%), а при внутрипеченочном ХЦР данное онкогенное изменение выявляется в 10% случаев [8].

Для пациентов с внутрипеченочной локализацией холангиокарциномы (как в представленном клиническом случае), частота встречаемости гиперэкспрессии HER2 не превышает 3–6%, при этом у 10% больных встречается MSI-H статус [13].

Несколько чаще встречается мутация IDH1/2 (до 25%). При этом пациенты, у которых обнаруживается данная генетическая перестройка имеют значительно лучшие показатели

выживаемости. По данным исследования MaB в соавт., группа больных с мутацией IDH1/2 имели статистически значимые более высокие показатели общей ($p=0,006$) и безрецидивной ($p=0,031$) выживаемости. При дальнейшем многофакторном анализе подтверждено, что мутация в гене IDH1/2 является фактором благоприятного прогноза ВВП [14, 15].

Несколько реже встречаются мутации в генах KRAS (9,5%) и NRAS (3,6%), прогностическая роль которых до конца не определена. Также, при ВПХЦР достаточно редко обнаруживается мутация в гене BRAFV600, от 3,3% до 9% [16, 17].

Одним из важных аспектов молекулярно-направленной терапии ХЦР, на наш взгляд, является также определение статуса PIK3CA. Доподлинно известно, что пациенты с мутацией в гене PIK3CA при иных опухолевых процессах имеют худшие показатели выживаемости. Частота встречаемости данной поломки при внутрипеченочной холангиокарциноме составляет также от 4% до 9% [16, 18].

Гиперэкспрессия HER2 безусловно является таргетной мишенью для назначения молекулярно-направленной терапии. Продемонстрировано большое количество крупных рандомизированных исследований, в которых доказана эффективность анти-HER2 терапии при опухолях различных локализаций. В настоящее время нам доступны результаты единичных исследований, демонстрирующие аналогичную возможность и при холангиокарциноме [19–23].

В исследовании IIa фазы HainsworthJD в соавт., был включен 251 пациент с 35 различными типами злокачественных новообразований, которые получали комбинированную анти-HER2 терапию. Число больных с ХЦР составило всего 7 пациентов, что в очередной раз подчеркивает редкость данной нозологической формы опухоли. Через 6 недель лечения (2 цикла трастузумаб + пертузумаб) оценивался объективный ответ. Полный ответ не был зафиксирован ни у одного больного, частичный ответ у 2 (29%), стабилизация более 120 дней у 3 (28%) пациентов [24].

В многоцентровое исследование IIa фазы, опубликованное в журнале *The Lancet Oncology* в 2021 году было включено 39 пациентов с HER2-позитивным предлеженим раком билиарного тракта, которые в качестве лечебной опции получали комбинированную таргетную терапию трастузумаб + пертузумаб. Медиана наблюдения составила 8,1 месяцев. Первичная конечная точка – оценка частоты объективного ответа (ЧОО). У 9 из 39 пациентов достигнут частичный ответ по критериям RECIST 1.1, ЧОО составила 23%. Нежелательные явления 3–4 степени тяжести на фоне

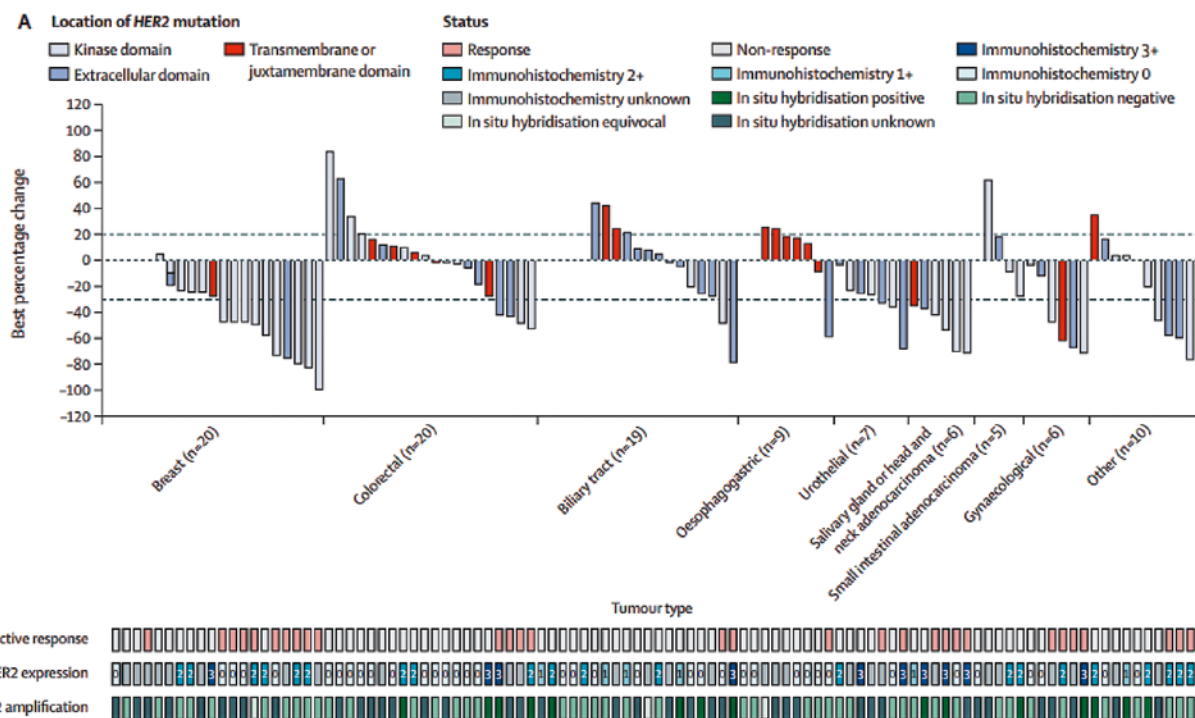


Рисунок 4. Ответ на терапию трастузумаб-дерукстеканом в зависимости от локализации опухолевого процесса в исследовании DESTINYPanTumor01

проводимого лечения были отмечены у 18 (46%) из 39 пациентов, наиболее частыми из которых являлись повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ и АСТ). Нежелательных явлений 4 степени или летальных исходов, связанных с данным лечением зафиксировано не было. В заключении авторы делают вывод об удовлетворительной переносимости и перспективности комбинированной таргетной терапии при лечении HER2-положительного ХЦР [25].

В работе наших коллег из Южной Кореи, опубликованной в 2023 году, была проанализирована комбинация химиотерапии по схеме FOLFOX с анти-HER2 агентом (трастузумабом) в качестве второй линии у пациентов с ХЦР. Всего в исследование было включено 34 пациента, которые в качестве первой линии лечения по поводу нерезектабельного ХЦР получили химиотерапию по схеме GemCis. Медиана ВБП на второй линии лечения составила 5,1 месяца, а медиана ОВ 10,7 месяцев. Контроль над болезнью зафиксирован у 79,4%. В заключении авторы делают вывод о перспективности применения трастузумаба в комбинации со схемой FOLFOX в качестве второй линии у пациентов с ХЦР [26].

В июне 2024 года в журнале *The Lancet Oncology* опубликовано исследование II фазы DESTINYPanTumor01, которое, по нашему мнению, демонстрирует перспективные возможности таргетной терапии HER2-положительного ХЦР. В анализ из 29 стран мира было включено 102 пациента с неоперабельными или метастатическими солидными опухолями с мутацией, амплификацией или гиперэкспрессией HER2. Все больные получали до этого одну и более линий противоопухолевой терапии, в том числе и анти-Her2 агенты. В настоящем исследовании изучалась эффективность нового таргетного препарата трастузумаб дерукстеканом (T-DXd) в дозе 5,4мг/кг 1 раз в 3 недели у предлеченных больных с солидными опухолями. Стоит отметить, что данный препарат уже продемонстрировал свою эффективность при лечении

некоторых HER2-положительных опухолей, в первую очередь при раке молочной железы и раке желудка [27, 28]. Наибольшее количество пациентов получали T-DXd по поводу прогрессирующего рака молочной железы (20, 20%), колоректального рака (20, 20%), билиарного рака (19, 19%), кардиоэзофагального перехода (9, 9%), уротелиального рака (7,7%) и рака слюнных желез (6, 6%). Медиана наблюдения составила 8,61 месяцев. Объективный ответ в общей группе составил 32,4%, а средняя продолжительность ответа составила 11,0 месяцев. Контроль над заболеванием через 6 недель терапии трастузумаб дерукстеканом по оценке исследователя составил 70,6%. Медиана ВБП составила 5,4 месяца. Также, в данной статье представлены наиболее выраженные ответы на проводимое лечение отдельно по нозологическим формам (рис. 4).

Как видно из представленного графика, пациенты с гиперэкспрессией HER2 в том числе и с ХЦР достигли выраженного ответа при терапии трастузумаб дерукстеканом [29].

Безусловно, уже имеющиеся данные, в том числе и по результатам лечения других опухолей, говорят о перспективности применения нового анти-HER2 агента в реальной клинической практике.

Заключение

Учитывая редкость рака билиарного тракта, а также неудовлетворительные результаты стандартной цитостатической терапии, применение современных таргетных и иммуноонкологических препаратов представляется крайне перспективным. Мировой опыт, а так же наш клинический случай демонстрируют эффективность применения таргетных агентов при HER2-экспрессии у больных ХЦР. В тоже время, более крупные рандомизированные исследования помогут бы практикующему врачу-онкологу в планировании лечебной тактики у пациентов с холангиокарциномой при наличии генетических поломок.

Список литературы / References

- Buettner S, van Vugt J L, Ijzermans J N, Groot Koerkamp B. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current perspectives. *Oncotargets Ther*. 2017; 10: 1131–1142. DOI: 10.2147/OTT.S93629.
- Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol*. 2004;40(3):472–477. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2003.11.030>
- Khan SA, Emadossadaty S, Ladepe NG, Thomas HC, Elliott P, Taylor-Robinson SD et al. Rising trends in cholangiocarcinoma: is the ICD classification system misleading us? *J Hepatol*. 2012;56(4):848–854. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.015>
- Shin HR, Oh JK, Lim MK, Shin A, Kong HJ, Jung KW et al. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma and clonorchiasis in Korea. *J Korean Med Sci*. 2010;25(7):1011–1016. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.7.1011>
- Bertuccio P, Boselli C, Levi F, Decarli A, Negri E, Vecchia CL. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1667–1674. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds652>
- Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011;54(1):173–184. <https://doi.org/10.1002/hep.24351>
- Buettner S, van Vugt J L, Ijzermans J N, Groot Koerkamp B. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current perspectives. *Oncotargets Ther*. 2017; 10: 1131–1142. DOI: 10.2147/OTT.S93629.
- Гурмиков Б. Н., Коваленко Ю. А., Пайчадзе А. А., Маринова Л. А., Гришкевич А. А., Чжао А. В. Отдаленные результаты хирургического лечения внутрипеченочного холангиоцеллярного рака в зависимости от мутационного статуса опухоли. *Онкология. Журнализм*. П. А. Герцена. 2021;10(6):6–13. G
- Urmikov BN, Kovalenko YA, Paichadze AA, Marinova LA, Gritskovich AA, Zhao AV. Long-term results of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma according to the tumor mutation status. *P. A. Herzen Journal of Oncology*. 2021;10(6):6–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog2021100616>
- Valle J, Wasan H, Palmer D, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273–1281. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721>
- Oh D Y, He A R, Qin S, Chen L, Okusaka T, Vogel A, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 4):378. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.378.
- Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z, You T, Klumpen HJ, Chan SL, Ozaka M, Verslype C, Bouattour M, Park JO, Barajas O, Pelzer U, Valle JW, Yu L, Malhotra U, Siegel AB, Edeline J, Vogel A; KEYNOTE-966 Investigators. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jun 3;401(10391):1853–1865. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4.
- Савченко ИВ, Бредер ВВ, Стилидис ИС, Лактионов КК, Кудашкин НЕ, Егорова АВ, Чулкова СВ. Вторая линия лекарственной терапии билиарного рака. *Медицинский Совет*. 2022;(22):136–147. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-136-147>
- Savchenko IV, Breder VV, Stiliadis IS, Laktionov KK, Kudashkin NE, Egorova AV, Chulkova SV. Second line drug therapy for biliary cancer. *Meditsinskiiysovet = Medical Council*. 2022;(22):136–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-136-147>
- Weinberg BA, Xiu J, Lindberg MR, Shields AF, Hwang JJ, Poorman K, Salem ME, Pishvaian MJ, Holcombe RF, Marshall JL, Morse MA. Molecular profiling of biliary cancers reveals distinct molecular alterations and potential therapeutic targets. *J Gastrointest Oncology*. 2019;10(4):652–662. <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.08.18>
- Ma B, Meng H, Tian Y, Wang Y, Song T, Zhang T, Wu Q, Cui Y, Li H, Zhang W, Li Q. Distinct clinical and prognostic implication of IDH1 T2 mutation and other most frequent mutations in large duct and small duct subtypes of intrahepatic cholangiocarcinoma. *BMC cancer*. 2020;20(1):318.
- Jusakul A, Cutcutache I, Yong CH, Lim JQ, Huang MN, Padmanabhan N, et al. Whole-Genome and Epigenomic Landscapes of Ethnologically Distinct Subtypes of Cholangiocarcinoma. *CancerDiscov*. 2017;7(10):1116–1135. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0368>
- Waller D, Hartmann S, Waidmann O. Update on cholangiocarcinoma: Potential impact of genomic studies on clinical management. *J Gastroenterol*. 2017;55(6):575–581. <https://doi.org/10.1055/s-0043-102581>
- Goeppert B, Frauenschuh L, Renner M, et al. BRAF V600E-specific immunohistochemistry reveals low mutation rates in biliary tract cancer and restriction to intrahepatic cholangiocarcinoma. *ModPathol*. 2014;27(7):1028–1034. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.206>
- Chen MH, Chiang KC, Cheng CT, Huang SC, Chen YY, Chen TW, Yeh TS, Jan YY, Wang HM, Weng JJ, Chang PM, Liu CY, Li CP, Chao Y, Chen MH, Huang CY, Yeh CN. Antitumor activity of the combination of an HSP90 inhibitor and a PI3K/mTOR dual inhibitor against cholangiocarcinoma. *Oncotarget*. 2014;5(9):2372–2389. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1706>
- Javle M, Churi C, Kang HC, Shroff R, Janku F, Surapaneni R, Zuo M, Barrera C, Alshamsi H, Krishnan S, Mishra L, Wolff RA, Kaseb AO, Thomas MB, Siegel AB. HER2/neu-directed therapy for biliary tract cancer. *J Hematol Oncol*. 2015;8:58. <https://doi.org/10.1186/s13045-015-0155-z>
- Law LY. Dramatic response to trastuzumab and paclitaxel in a patient with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(27):e271–273. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.3061>
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, et al.; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659–1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052306>
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, et al.; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687–697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-x)
- Вторушин С. В., Крахмаля Н. В., Завалишина Л. Э., Кузнецова О. А., Москвина Л. В., Франк Г. А. Определение HER2-статуса карцином различных локализаций. *Архив патологии*. 2023;85(6):31–46.
- Vtorushin SV, Krakhmal NV, Zavalishina LE, Kuznetsova OA, Moskvina LV, Frank GA. Assessment of HER2 status of carcinomas of various localizations. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2023;85(6):31–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol2023850631>
- Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, Hurwitz H, Spigel DR, Sweeney C, Burris H, Bose R, Yoo B, Stein A, Beattie M, Kurzrock R. Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(6):536–542. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3780>
- Javle M, Borad M, J, Azad N, S, Kurzrock R, Abou-Alfa G, K, George B, Hainsworth J, Meric-Bernstam F, Swanton C, Sweeney C, J, Friedmann C, F, Bose R, Spigel D, R, Wang, Y, Levy, J, Schulze, K, Cuchelkar, V, Patel, A., & Burris, H. (2021). Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (My Pathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *The Lancet Oncology*, 22(9), 1290–1300. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00336-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00336-3)
- Lee CK, Chon HJ, Cheon J, Lee MA, Im HS, Jang JS, Kim MH, Park S, Kang B, Hong M, Kim JW, Park HS, Kang MJ, Park YN, Choi HJ. Trastuzumab plus FOLFOX for HER2-positive biliary tract cancer refractory to gemcitabine and cisplatin: a multi-institutional phase 2 trial of the Korean Cancer Study Group (KCSG-HB 19-14). *Lancet GastroenterolHepatol*. 2023 Jan;8(1):56–65. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00335-1. Epub 2022 Oct 31.
- Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J, Ueno NT, Prat A, Chae YS, Lee KS, Niikura N, Park YH, Xu B, Wang X, Gil-Gil M, Li W, Pierra JY, Im SA, Moore HCF, Rugo HS, Yerushalmi R, Zagouri F, Gombos A, Kim SB, Liu Q, Luo T, Saura C, Schmid P, Sun T, Gambhire D, Yung L, Wang Y, Singh J, Vitazka P, Meinhart G, Harbeck N, Cameron DA; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(11):9–20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690.
- Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, Chung HC, Kawakami H, Yabusaki H, Lee J, Saito K, Kawaguchi Y, Kamio T, Kojima A, Sugihara M, Yamaguchi K; DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2419–2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413.
- Bob T Li et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with solid tumours harbouring specific activating HER2 mutations (DESTINY-PanTumor01): an international, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2024 Jun;25(6):707–719. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00140-2.

Статья поступила / Received 19.06.24

Получена после рецензирования / Revised 29.07.24

Принята в печать / Accepted 03.09.24

Сведения об авторах

Голубев Павел Вячеславович, к.м.н., врач-онколог химиотерапевтического отделения № 2 Онкологического центра № 1¹. ORCID: 0000-0003-3532-6476

Кузьмина Евгения Сергеевна, заведующая химиотерапевтическим отделением № 2 Онкологического центра № 1. ORCID: 0009-0007-2856-5176

Покатаев Илья Анатольевич, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра № 1¹. ORCID: 0000-0001-9864-3837

Голубева Софья Артемовна, врач-онколог отделения комбинированных методов лечения № 1². ORCID: 0000-0002-0633-1738

Конторович Дарья Сергеевна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Онкологического центра № 1¹. ORCID: 0000-0002-9189-1835

Сыдыкова Розана Саматовна, врач-онколог химиотерапевтического отделения № 2 Онкологического центра № 1¹. ORCID: 0000-0002-5569-3655

Партс Сергей Адольфович, к.м.н., заместитель главного врача по онкологии¹. ORCID: 0009-0003-9954-4584

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., профессор, главный врач¹. ORCID: 0000-0002-6619-6179

¹ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Голубев Павел Вячеславович. E-mail: golubev194@gmail.com

About authors

Golubev Pavel V., PhD Med, oncologist at Chemotherapy Dept No 2, Oncology Center No 1¹. ORCID: 0000-0003-3532-6476

Kuzmina Evgeniya S., head of Chemotherapy Dept No 2, Oncology Center No 1¹. ORCID: 0009-0007-2856-5176

Pokataev Ilya A., DM Sci (habil.), head of Chemotherapy Treatment Service, Oncology Center No 1¹. ORCID: 0000-0001-9864-3837

Golubeva Sofia A., oncologist at Combined Treatment Dept No 1². ORCID: 0000-0002-0633-1738

Kontorovich Daria S., radiologist at Dept of Radiation Diagnostics, Oncology Center No 1¹. ORCID: 0000-0002-9189-1835

Sydikova Rozana S., oncologist at Chemotherapy Dept No 2, Oncology Center No 1¹. ORCID: 0000-0002-5569-3655

Parts Sergey A., PhD Med, deputy chief physician for Oncology¹. ORCID: 0009-0003-9954-4584

Galkin Vsevolod N., DM Sci (habil.), professor, chief physician¹. ORCID: 0000-0002-6619-6179

¹Moscow City Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russia.

²P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia.

Corresponding author: Golubev Pavel V. E-mail: golubev194@gmail.com

Для цитирования: Голубев П. В., Кузьмина Е. С., Покатаев И. А., Голубева С. А., Конторович Д. С., Сыдыкова Р. С., Партс С. А., Галкин В. Н. Собственный опыт применения двойной анти-HER2 терапии при раке внутрипеченочных желчных протоков. *Медицинский алфавит*. 2024; (32): 14–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-14-18>

For citation: Golubev P. V., Kuzmina E. S., Pokataev I. A., Golubeva S. A., Kontorovich D. S., Sydikova R. S., Parts S. A., Galkin V. N. Own experience of using anti-HER2 therapy for cancer of the intrahepatic cholangiocarcinoma. *Medical alphabet*. 2024; (32): 14–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-14-18>



Повышение эффективности диагностики рака щитовидной железы в трудных диагностических условиях с помощью методов молекулярной диагностики

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Разработать диагностический калькулятор оценки экспрессии значимых для онкогенеза рака щитовидной железы (ЩЖ) профильных микроРНК (миРНК), внедрить его в клиническую практику и оценить эффективность предложенного способа ранней диагностики злокачественных новообразований ЩЖ в неопределенных после тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) диагностических ситуациях.

Материал и методы. Разработанный ранее «Способ диагностики злокачественных новообразований щитовидной железы» (патент RU2820815 С1) апробирован на 284 пациента диспансерной группы с узловыми образованиями ЩЖ по результатам УЗИ и неопределенным заключением после ТАБ. Число пациентов с папиллярной карциномой ЩЖ составило 83 (29,2%), фолликулярной карциномой 43 (15,1%) и с доброкачественной патологией ЩЖ (фолликулярная аденома) – 158 (55,6%) человек. Методом ПЦР в режиме реального времени проводили оценку экспрессии миРНК-146b и –574–3p в цитологических образцах узловых образований ЩЖ после ТАБ.

Результаты. У больных раком ЩЖ экспрессия миРНК-146b по сравнению с пациентами с доброкачественной патологией была выше ($p=0,007$), а экспрессионная активность миРНК-574–3p ниже ($p=0,013$). Для оценки индекса реципрокной парной дисрегуляции экспрессии миРНК-146b и миРНК-574–3p в клетках ЩЖ рекомендовано определение соотношения величин экспрессии соответствующих молекул. Если индекс соотношения экспрессии миРНК-146b и миРНК-574–3p выше 4,5, то формируют заключение о злокачественном новообразовании ЩЖ. Диагностический коэффициент, рассчитываемый по разработанной формуле по методу логистической регрессии, также позволяет при сопоставлении с разделительным уровнем диагностировать злокачественное новообразование ЩЖ. Предложенные методы отличаются высокой информативностью.

Вывод. Оценка экспрессии миРНК-146b и миРНК-574–3p в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, позволяет улучшить диагностику злокачественной патологии при мутационно-негативных узлах ЩЖ с неопределенными результатами ТАБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак щитовидной железы, тонкоигольная аспирационная биопсия, малые некодирующие молекулы РНК, дифференциальная диагностика, молекулярные маркеры.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Improving the efficiency of thyroid cancer diagnostics in difficult diagnostic conditions using molecular diagnostic methods

A. B. Alnikin¹, O. I. Kit², M. A. Engibaryan², A. A. Demidova¹, A. Yu. Maksimov², N. N. Timoshkina²

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 develop a diagnostic calculator for assessing the expression of profile microRNAs (miRNAs) that are significant for the oncogenesis of thyroid cancer, to introduce it into clinical practice and to evaluate the effectiveness of the proposed method for early diagnosis of malignant neoplasms of the thyroid gland in uncertain diagnostic situations after fine-needle aspiration biopsy (FNAB).

Material and methods. The previously developed «Method for Diagnosing Malignant Neoplasms of the Thyroid Gland» (patent RU2820815 С1) was tested on 284 patients of the dispensary group with nodular formations of the thyroid gland according to the results of ultrasound and an uncertain conclusion after FNAB. The number of patients with papillary thyroid carcinoma was 83 (29,2%), follicular carcinoma 43 (15,1%) and with benign thyroid pathology (follicular adenoma) – 158 (55,6%) people. The expression of miRNA-146b and –574–3p in cytological samples of thyroid nodules after FNAB was assessed using the real-time PCR method.

Results. In thyroid cancer patients, the expression of miRNA-146b was higher ($p=0,007$) compared to patients with benign pathology, while the expression activity of miRNA-574–3p was lower ($p=0,013$). To assess the index of reciprocal paired dysregulation of miRNA-146b and miRNA-574–3p expression in thyroid cells, it is recommended to determine the ratio of the expression values of the corresponding molecules. If the ratio index of miRNA-146b and miRNA-574–3p expression is higher than 4.5, then a conclusion is made about a malignant neoplasm of the thyroid gland. The diagnostic coefficient calculated by the developed formula using the logistic regression method also allows diagnosing malignant neoplasm of the thyroid gland when compared with the cutoff level. The proposed methods are highly informative.

Conclusion. Evaluation of the expression of miRNA-146b and miRNA-574–3p in the cells of thyroid nodules obtained by FNAB allows improving the diagnosis of malignant pathology in mutation-negative thyroid nodules with uncertain FNAB results.

KEYWORDS: thyroid cancer, fine-needle aspiration biopsy, small non-coding RNA molecules, differential diagnostics, molecular markers.

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

Среди злокачественных эндокринных опухолей рак щитовидной железы встречается чаще других [1]. Злокачественная трансформация может наблюдаться как

в фолликулярных, так и в парафолликулярных клеточных элементах щитовидной железы (ЩЖ). В первом случае формируются дифференцированные опухоли – папиллярные,

фолликулярные карциномы ЩЖ, Гюртле-клеточные онкоцитарные опухоли и более редкие анапластические карциномы, а во втором случае – медуллярные карциномы ЩЖ [2]. Ультразвуковое исследование ЩЖ с последующей тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) визуализируемых узловых образований и цитологическим исследованием аспирата позволяет провести раннюю диагностику рака ЩЖ [3]. На основании цитологии аспирационных биоптатов трудно определиться с гистологическим типом опухоли и прогнозировать дальнейшее течение злокачественного заболевания [4]. На данном диагностическом этапе главной задачей является разграничение доброкачественной и злокачественной патологии ЩЖ. Но, к сожалению, после ТАБ узловых образований ЩЖ в 25–32% вопрос о дифференцировке между доброкачественными и злокачественными образованиями остается нерешенным [5]. Неопределенные цитологические результаты являются основанием для проведения молекулярно-генетического исследования клеток из узлов ЩЖ на предмет выявления мутаций генов BRAF V600E, HMGA2, NRAS, HRAS, KRAS, хромосомных перестроек RET/PTC и PAX8/PPARG. Однако и такое углубленное цитологическое и молекулярно-генетическое исследование не позволяет в 21% случаев добиться ясности [6] и тогда рекомендуется повторное выполнение ТАБ ЩЖ в динамике.

МикроРНК (миРНК) представляют собой эндогенные некодирующие РНК длиной от 19 до 25 нуклеотидов и играют важную роль в посттранскрипционной регуляции активности генов [7]. В целом, миРНК подавляют экспрессию генов–мишеней, уменьшая таким образом количество специфических белков, модулируя многие физиологические процессы, способствуя, в том числе, неопластической трансформации клеток [8]. Первая опубликованная информация о роли миРНК в онкогенезе щитовидной железы появилась в 2005 году [9], за ней последовали множество других исследований, посвященных этому вопросу [10–13]. миРНК проявляют хорошую стабильность в различных биологических образцах человека, включая фиксированные формалином ткани, аспирационные биоптаты, плазму и сыворотку крови [14,15]. Специфические паттерны экспрессии миРНК выявлены в большом количестве исследований [16,17]. Так, в работах многих авторов имеются сведения о сверхэкспрессии miRNA-146b, miRNA-221, miRNA-222 и miRNA-181b в раковых клетках папиллярных карцином [18,19]. Три из этих четырех микроРНК, miRNA-146b, miRNA-221 и miRNA-222, также активируются при фолликулярных карциномах, клеточной карциноме Гюртле и анапластическом раке ЩЖ [20,21]. Целью нашего исследования явилось разработать диагностический калькулятор оценки экспрессии значимых для онкогенеза рака ЩЖ профильных миРНК, внедрить его в клиническую практику и оценить эффективность предложенного способа ранней диагностики злокачественных новообразований ЩЖ в неопределенных после ТАБ диагностических ситуациях.

Материалы и методы

Ранее нами на 267 больных с узловыми образованиями ЩЖ по итогам ультразвукового, цитологического и молекулярно-генетического исследования был разработан

«Способ диагностики злокачественных новообразований щитовидной железы» (патент RU2820815 С 1). Больным под контролем ультразвукового исследования осуществляли ТАБ узлов ЩЖ с последующей цитологией аспирата. При неопределенном результате цитологического исследования мутационно-негативных узлов ЩЖ методом ПЦР в режиме реального времени оценивали экспрессию миРНК-146b и миРНК-574–3p в клетках оставшегося аспирата. Полученные значения подставляли в разработанную с помощью метода бинарной регрессии формулу расчета и по диагностическому коэффициенту К разграничивали доброкачественные и злокачественные новообразования ЩЖ.

После начала отсчета срока действия патента разработанный способ был внедрен в клиническую практику отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Разработанная модель была апробирована на 284 пациентах диспансерной группы с узловыми образованиями ЩЖ по результатам УЗИ и неопределенным заключением после ТАБ.

Критерии включения больных в диспансерную группу: узловые образования ЩЖ по результатам ультразвукового исследования; неопределенное цитологическое заключение по материалам ТАБ (III–V категория по классификации Bethesda); последующее хирургическое лечение с гистологическим исследованием операционных образцов ткани ЩЖ.

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

В диспансерной группе наблюдали 56 женщин и 228 мужчин. Возраст мужчин варьировал от 28 до 74 лет, в среднем составив $45,9 \pm 1,2$ года. Возраст женщин колебался от 21 до 77 лет, среднее значение $47,1 \pm 0,99$ год. Число пациентов с папиллярной карциномой ЩЖ составило 83 (29,2%), фолликулярной карциномой 43 (15,1%) и с доброкачественной патологией ЩЖ (фолликулярная аденома) – 158 (55,6%) человек. При этом, I стадия рака ЩЖ диагностирована у 103 (81,7%), II у 23 (18,3%).

Цитологический материал после ТАБ узлов ЩЖ высушивали на стекле естественным образом и окрашивали по Майн-Грюнвальду-Гимзе, а далее исследовали с помощью световой микроскопии. Для выделения миРНК использовали химический метод с помощью набора реагентов PureLink RNA Mini Kit (Thermo Scientific, США). Общую концентрацию выделенной миРНК и оценку ее качества проводили на спектрофотометре NanoDrop 2000C (Thermo Scientific, США). Осуществляли обратную транскрипцию миРНК в кДНК с последующим мониторингом накопления продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Для относительной количественной оценки экспрессии профильных миРНК в качестве внутреннего контроля по рекомендации компании «Exiqon» использовали референсную молекулу миРНК-7a (Let-7a). Для оценки экспрессии миРНК-146b и –574–3p в цитологических образцах применяли специфические праймеры компании «Альгимед-Техно» (Беларусь). Количественную оценку экспрессии маркеров осуществляли с помощью метода $dCt = 2^{(Ct_{миРНК-X} - Ct_{миРНК-7a})}$.

ПЦР в режиме реального времени проводили с использованием системы TaqMan Fast Advanced system (ThermoScientific, США) в соответствии с инструкциями производителя.

Модель расчета диагностического коэффициента при разграничении доброкачественной и злокачественной патологии проводили с помощью бинарной логистической регрессии. Изучаемые показатели представляли в виде медианы, межквартильного диапазона, средней выборочной и ошибки средней. Проверку на нормальность распределения осуществлял с помощью критерия Шапиро-Уилкса. В работе применяли метод описательной статистики, ROC анализа, оценивали информативность лабораторных тестов с помощью принципов доказательной медицины, реализованные в модулях программы STATISTICA (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

В *таблице 1* представлены результаты оценки экспрессии миРНК-146b и миРНК-574-3p в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ с нормализацией относительно референсной молекулы миРНК-7a. У больных раком ЩЖ экспрессия миРНК-146b по сравнению с пациентами с доброкачественной патологией была выше ($p=0,007$), а экспрессионная активность миРНК-574-3p ниже ($p=0,013$) (*таблица 1*).

По разработанному нами способу использовали формулу расчета диагностического коэффициента K, имеющую следующее математическое выражение:

$$K = \frac{\exp(7,25 * X1 - 5,0 * X2 - 6,74)}{1 + \exp(7,25 * X1 - 5,0 * X2 - 6,74)}$$

где K – диагностический коэффициент, X1 – экспрессия миРНК-146b в клетках аспирата, X2 – экспрессия миРНК-574-3p в клетках аспирата ЩЖ при ТАБ.

При значении коэффициента $K \geq 0,54$ диагностируют злокачественное новообразование ЩЖ. В клинической группе чувствительность предложенного нами метода составляла 93,75%, а специфичность 93,33%.

Диагностическая информативность способов диагностики, разработанных на основе анализа результатов обследования в клинической группе, может отличаться при дальнейшем использовании модели во врачебной практике. Данная ситуация ведет к обязательному изучению эффективности разработок в диспансерной группе при их практическом использовании.

В диспансерной группе из 284 больных диагностический коэффициент K превышал разделительный уровень 0,54 у 127 больных (положительный тест), а у 157 больных был отрицательным ($K < 0,54$). Сопоставление результатов теста с гистологическим исследованием операционных образцов ткани выявило, что из 126 больных раком ЩЖ положительный тест имел место у 123 пациентов, а отрицательный тест из 158 пациентов с доброкачественными образованиями ЩЖ выявлен у 154 человек. Параметры диагностической информативности использования разработанной модели в диспансерной группе отражены в *таблице 2*.

Таким образом, предложенный способ дооперационной диагностики рака ЩЖ в трудных диагностических условиях после ультразвукового и цитологического исследования в клинической практике показал высокую эффективность.

Таблица 1
Экспрессия миРНК-146b, -574-3p в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, у пациентов диспансерной группы. Нормализация относительно референсной miR-7a

Диагноз после гистологической верификации	миРНК-146b		миРНК-574-3p	
	M±m	Me [25-75]	M±m	Me [25-75]
Доброкачественные опухоли ЩЖ (n=158)	0,97±0,08		0,85±0,10	
Рак ЩЖ (n=126)	1,59±0,13		0,16±0,03	
p	0,007		0,013	

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

Таблица 2
Диагностическая информативность разработанного способа дооперационной диагностики злокачественных заболеваний ЩЖ в диспансерной группе

Диагностическая информативность	Результаты расчета диагностического коэффициента K по формуле
Истинно положительные результаты	123
Ложноположительные результаты	3
Истинно отрицательные результаты	154
Ложноотрицательные результаты	4
Правильно верифицированные состояния	277
Диагностическая чувствительность	97,6
Диагностическая специфичность	97,5
Диагностическая точность	97,5
Прогностическая ценность положительного теста	96,9
Прогностическая ценность отрицательного теста	98,1
p	$p < 0,001$

Для удобства расчета в табличном процессоре Excel был создан файл со встроенной математической функцией, позволяющий после введения в ячейки данных экспрессии двух миРНК, автоматически рассчитать значение диагностического коэффициента (*рисунок*).

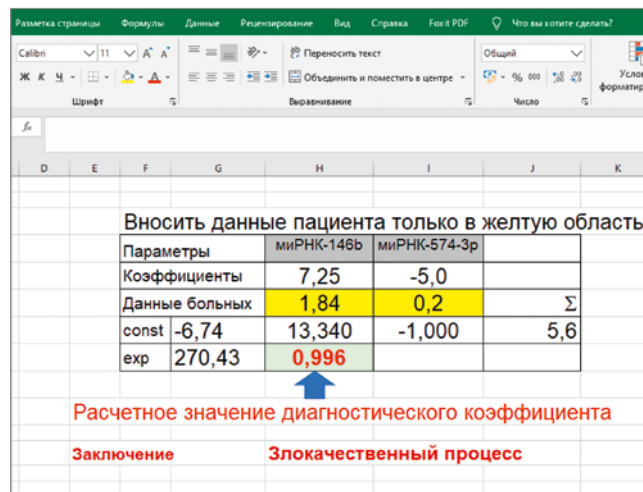


Рисунок. Окно автоматизированного расчета в табличном процессоре Excel значения диагностического коэффициента.

Таблица 3

Диагностическая информативность оптимизации дооперационной диагностики злокачественных заболеваний щитовидной железы по итогам исследования реципрокной дисрегуляции в парах миРНК в диспансерной группе

Диагностическая информативность	Оценка реципрокной дисрегуляции в паре миРНК-146b/ миРНК-574-3p
Истинно положительные результаты	122
Ложноположительные результаты	4
Истинно отрицательные результаты	152
Ложноотрицательные результаты	6
Правильно верифицированные состояния	274
Диагностическая чувствительность	96,8
Диагностическая специфичность	97,4
Диагностическая точность	96,5
Прогностическая ценность положительного теста	95,3
Прогностическая ценность отрицательного теста	96,2
p	p<0,001

Однако, 9 из 14 врачей, работающих с формулой, высказали мнение, что несмотря на автоматизированный расчет, удобнее пользоваться референсными интервалами для оценки величины отдельных показателей либо выполнять простые арифметические расчеты. В связи с пожеланиями, «Способ диагностики злокачественных новообразований щитовидной железы» был несколько адаптирован для удобства клиницистов.

После оценки экспрессии миРНК-146b и миРНК-574-3p в клетках узловых образований ЩЖ, рекомендовано определить индекс реципрокной парной дисрегуляции двух молекул. Индекс реципрокной парной дисрегуляции экспрессии миРНК в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, в паре миРНК-146b/ миРНК-574-3p находили как соотношение величин экспрессии соответствующих молекул. Индекс реципрокной дисрегуляции в паре миРНК-146b/ миРНК-574-3p у больных раком ЩЖ по сравнению с пациентами с доброкачественной патологией был статистически значимо выше ($9,7 \pm 0,83$ против $1,15 \pm 0,06$, $p < 0,001$).

Методом ROC анализа был найден разделительный уровень индекса, составивший 4,5. Если индекс соотношения концентрации двух молекул выше 4,5 ($p < 0,001$), то формировали заключение о реципрокной дисрегуляции в паре миРНК-146b/миРНК-574-3p и диагностировали злокачественное новообразование щитовидной железы.

Частота реципрокной дисрегуляции в изучаемой паре миРНК в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, составила у больных раком ЩЖ 96,8% ($n=122$), а у пациентов с доброкачественными образованиями ЩЖ – 3,8% ($n=6$).

Диагностическая информативность изучения реципрокной дисрегуляции миРНК, экспрессирующихся в клетках узлов ЩЖ, была высокой (таблица 3).

Это послужило основанием для рекомендации в трудных диагностических ситуациях после УЗИ и ТАБ для повышения эффективности дооперационной диагностики злокачественных

заболеваний щитовидной железы исследовать экспрессию миРНК-146b и миРНК-574-3p с последующим расчетом соотношения их экспрессионной активности в паре.

Предложенная модификация ранее разработанного способа имела высокую диагностическую информативность и при отсутствии компьютерного оснащения помогала врачу оптимизировать трудную диагностическую ситуацию.

Выводы

Оценка экспрессии миРНК-146b и миРНК-574-3p в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, позволяет улучшить диагностику злокачественной патологии при мутационно-негативных узлах ЩЖ с неопределенными результатами ТАБ.

Для оценки индекса реципрокной парной дисрегуляции экспрессии миРНК-146b и миРНК-574-3p в клетках ЩЖ находят соотношение величин экспрессии соответствующих молекул. Если индекс соотношения экспрессии миРНК-146b и миРНК-574-3p выше 4,5, то формируют заключение о злокачественном новообразовании ЩЖ.

Диагностический коэффициент К, рассчитываемый по формуле

$$K = \frac{\exp(7,25 \times X1 - 5,0 \times X2 - 6,74)}{1 + \exp(7,25 \times X1 - 5,0 \times X2 - 6,74)}$$

где X1 – экспрессия миРНК-146b и X2 – экспрессия миРНК-574-3p в клетках аспириата ЩЖ при ТАБ, позволяет при значении коэффициента $K \geq 0,54$ диагностировать злокачественное новообразование ЩЖ.

Список литературы / References

- Grussendorf M., Ruschenburg J., Brabant G. Malignancy rates in thyroid nodules: A long-term cohort study of 17,592 patients. *Eur. Thyroid. J.* 2022; 11: e220027. DOI: 10.1530/ETJ-22-0027.
- Miranda-Filho A., Lortet-Tieulent J., Bray F., Cao B., Franceschi S., Vaccarella S., Dal Maso L. Thyroid Cancer Incidence Trends by Histology in 25 Countries: A Population-Based Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9: 225–234. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00027-9.
- Titov S., Demenkov P. S., Lukyanov S. A. Preoperative detection of malignancy in fine needle aspiration cytology (FNAC) smears with indeterminate cytology (Bethesda III, IV) by a combined molecular classifier. *J Clin Pathol.* 2020; 73(11): 722–727. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206445
- Paschke R., Cantara S., Crescenzi A., Jarzab B., Mushoff T. J., Sobrinho Simões M. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *Eur. Thyroid J.* 2017; 6: 115–129. DOI: 10.1159/000468519.
- Ali S. Z., Baloch Z. W., Cochand-Prigent B., Schmitt F. C., Vielh P., Vander Laan P. A. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2023; 33: 1039–1044. DOI: 10.1089/thy.2023.0141.
- Hlozek J., Pekova B., Rotnág J., Holy R., Astl J. Genetic Changes in Thyroid Cancers and the Importance of Their Preoperative Detection in Relation to the General Treatment and Determination of the Extent of Surgical Intervention – A Review. *Biomedicines.* 2022; 10: 1515. DOI: 10.3390/biomedicines10071515.
- 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: 10.1135/S0320972521050055.
- Knyazeva, M., Korobkina E., Karizky A., Sorokin M., Buzdin A., Vorobyev S., Malek A. Reciprocal dysregulation of miR-146b and miR-451 contributes in malignant phenotype of follicular thyroid tumor. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17): 5950. DOI: 10.3390/ijms21175950.
- He H., Jazdzewski K., Li W., Livanarachi S., Nagy R., Valinia S. et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2005; 102(52): 19075–19080. DOI: 10.1073/pnas.0509603102.
- Баньки Я. А., Князева М. С., Гаранин А. Ю., Касуба К. Е., Забелина Л. М., Шаронова Т. В. с соавт. Возможности дифференциальной диагностики фолликулярных неоплазий щитовидной железы путем анализа малых некодирующих РНК // Вопросы онкологии. 2024; 70(2): 189–201.
- Bandyk Ya. A., Knyazeva M. S., Garaniin A. Y., Katsuba K. E., Zabelina L. M., Sharonova T. V. et al. Possibilities for differential diagnosis of thyroid follicular neoplasia by evaluation of small noncoding RNA. *Voprosy Onkologii (Problems in Oncology).* 2024; 70(2): 189–201. (In Rus). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-189-201.
- Титов С. Е., Лукьянов С. А., Сергийко С. В., Веряскина Ю. А., Ильина Т. Е., Козорезова Е. С., Воробьев С. Л. Проблемы диагностики фолликулярного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. 2023; 13(3): 10–23.
- Titov S. E., Lukyanov S. A., Sergiyko S. V., Veriyaskina Yu. A., Ilyina T. E., Kozorozov E. S., Vorobyov S. L. Problems of follicular thyroid carcinoma diagnostics. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2023; 13(3): 10–23. (In Rus). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-3-10-23.
- Wei Z. L., Gao A. B., Wang Q., Lou X. E., Zhao J., Lu Q. J. MicroRNA-221 promotes papillary thyroid carcinoma cell migration and invasion via targeting RECK and regulating epithelial-mesenchymal transition. *Oncotargets Ther.* 2019; 12: 2323–2333. DOI: 10.2147/OT.TS190364.

13. Castagna M.G., Marzocchi C., Pili T., Forleo R., Pacini F., Cantara S. MicroRNA expression profile of thyroid nodules in fine-needle aspiration cytology: A confirmatory series. *J. Endocrinol. Investig.* 2019;42:97–100. DOI: 10.1007/s40618-018-0880-6.
14. Малек А.В., Князева М.С., Киль Ю.В. Способ анализа микроРНК в образцах биологического материала. Патент на изобретение RU2783509 С 1, 14.11.2022. Malek A.V., Knyazeva M.S., Kil Yu.V. Method for analyzing microRNA in samples of biological material. Patent for invention RU2783509 С 1, 14.11.2022. (in Russ.).
15. Makarova J.A., Shkurnikov M.U., Wicklein D., Lange T., Samatov T.R., Turchinovich A.A., Tonevitsky A.G. Intracellular and extracellular microRNA: An update on localization and biological role. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry.* 2016; 51(3–4): 33–49. DOI: 10.1016/j.proghi.2016.06.001.
16. Silaghi C.A., Lozovanu V., Georgescu C.E., Georgescu R.D., Susman S., Năsu B.A. et al. Thyroseq v3. Afirmă GSC, and microRNA Panels Versus Previous Molecular Tests in the Preoperative Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Endocrinol.* 2021; 12: 649522. DOI: 10.3389/fendo.2021.649522.
17. Santos M.T., Rodrigues B.M., Shizukuda S., Oliveira A.F., Oliveira M., Figueiredo D.L. et al. Clinical decision support analysis of a microRNA-based thyroid molecular classifier: A real-world, prospective and multicentre validation studies. *EBioMedicine.* 2022; 82: 104137. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104137.
18. Rosignolo F., Memeo L., Monzani F. et al. MicroRNA-based molecular classification of papillary thyroid carcinoma. *International Journal of Oncology.* 2017; 50(5): 1767–1777. DOI: 10.3892/ijco.2017.3960.
19. Napoli F., Rapa I., Mortara U., Massa F., Izzo S., Rigutto A. et al. MicroRNA profiling predicts positive nodal status in papillary thyroid carcinoma in the preoperative setting. *Cancer Cytopathol.* 2022; 130: 695–704. DOI: 10.1002/cncy.22585.
20. Забегина Л.М., Титов С.Е., Иванов М.К., Назарова И.В., Малек А.В. МикроРНК из ТПО (+) экзосом – потенциальный маркер для дифференцировки злокачественных и доброкачественных форм фолликулярных опухолей щитовидной железы. *Гены и клетки.* 2020; 15(53): 49–50. Zabegina L.M., Titov S.E., Ivanov M.K., Nazarova I.V., Malek A.V. MicroRNA from TPO (+) exosome as potential marker for differentiating malignant and benign forms of follicular thyroid tumors. *Geny i kletki (Genes & Cells).* 2020; 15(53): 49–50. (in Russ.). DOI: 10.23868/gc122630
21. Sheikholeslami S., Shabani N., Shivaee S., Tavangar S.M., Yeganeh M., Hedayati M. Over-expression of miR-129-1, miR-146b, miR-183, and miR-197 in follicular thyroid carcinoma and adenoma tissues. *Mol. Cell Probes.* 2020; 51: 1–6. DOI: 10.1016/j.mcp.2020.101536.

Статья поступила / Received 02.08.24
Получена после рецензирования / Revised 28.11.24
Принята в печать / Accepted 02.12.24

Сведения об авторах

Альнкин Александр Борисович, к.м.н., главный врач клиники¹.
E-mail: alnkin_ab@rostgmu.ru. ORCID: 000-0002-6853-766X

Кит Олег Иванович, д.м.н., академик РАН, генеральный директор².
E-mail: onko-sekretar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Енгибарян Марина Александровна, д.м.н., проф., заведующая отделением опухолей головы и шеи². E-mail: micoi@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

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

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

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

Для цитирования: Альнкин А.Б., Кит О.И., Енгибарян М.А., Демидова А.А., Максимов А.Ю., Тимошкина Н.Н. Повышение эффективности диагностики рака щитовидной железы в трудных диагностических условиях с помощью методов молекулярной диагностики. *Медицинский алфавит.* 2024; (32): 19–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-19-23>

About authors

Alnkin Alexandr B., PhD Med, chief physician of the Clinic¹.
E-mail: alnkin_ab@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-6853-766X

Kit Oleg Ivanovich, 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: micoi@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 of Laboratory of Molecular Oncology².
E-mail: n_timoshkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6358-7361

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

²Federal 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

For citation: Alnkin A.B., Kit O.I., Engibaryan M.A., Demidova A.A., Maksimov A. Yu., Timoshkina N.N. Improving the efficiency of thyroid cancer diagnostics in difficult diagnostic conditions using molecular diagnostic methods. *Medical alphabet.* 2024; (32): 19–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-19-23>



Медицинский алфавит

Научный рецензируемый общероссийский журнал для специалистов

Включен в Перечень ВАК. Состоит из тематических серий. Каждая серия имеет свой редсовет и распространение. Главный редактор – Петриков С. С.

ВАК II квартал

Наши серии:

- «**Диагностика и онкотерапия**» – гл. редактор Артамонова Е. В.
- «**Стоматология**» – гл. редактор академик Кулаков А. А.
- «**Кардиология**» и «**Неотложная медицина**» – гл. редактор Евдокимов Е. А.
- «**Современная гинекология**» – гл. редактор Кузнецова И. В.
- «**Практическая гастроэнтерология**» – гл. редактор Минущин О. Н.
- «**Неврология и психиатрия**» – гл. редактор Голубев Л. Л.
- «**Современная функциональная диагностика**» – гл. редактор Берестень Н. Ф.
- «**Современная лаборатория**» – гл. редактор Щербо С. Н.
- «**Эпидемиология и гигиена**» – гл. редактор академик Акимкин В. Г.
- «**Современная поликлиника**» – гл. редактор Орлова Н. В.
- «**Дерматология**» – гл. редактор Круглова Л. С.
- «**Ревматология в общей врачебной практике**» – гл. редактор Бабаева А.П.
- «**Диетология и нутрициология**» – гл. редактор Орлова С. В.

Издательство «Альфмед» выпускает новый журнал на английском языке – Международный научный сетевой журнал *International Journal of Innovative Medicine (IJIM)*



Издательство
медицинской литературы

Альфмед

Издательство медицинской
литературы ООО «Альфмед»

Россия, Москва, 129515,
ул. Ак. Королева, 13, стр. 1, а/я 94
• Тел.: +7 (495) 616-48-00
• E-mail: medalfavit@mail.ru

• Медицинский портал:
<http://www.medalfavit.ru>

• Научный сайт:
<http://www.med-alphabet.com>

• Научный сайт:
<http://www.ij-im.com>

Роль «тестового» курса предоперационной гормонотерапии в выборе тактики лечения первично-операбельного гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы

Д. И. Дружинина¹, М. А. Фролова¹, М. Б. Стенина¹, Я. А. Жуликов¹, Е. В. Евдокимова¹,
А. В. Петровский^{1,2}, Е. В. Артамонова^{1,3,4}

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

² Институт Клинической Медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) Москва

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁴ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

В отсутствие массового доступа к генетическим тестам остро стоит вопрос о дополнительных методах, влияющих на выбор тактики послеоперационной лекарственной терапии у больных ранним люминальным Her2-негативным подтипом рака молочной железы (РМЖ). В исследованиях IMPACT и POETIC было показано, что снижение уровня Ki67 до $\leq 10\%$ после короткого (в течение 2–4 недель) «тестового» курса гормонотерапии (ГТ), является благоприятным прогностическим фактором. Проведение данного теста позволяет отказаться у ряда больных от назначения химиотерапии, ассоциированной с непосредственными и отсроченными нежелательными явлениями.

Цель исследования. Оценить влияние «тестовой» предоперационной гормонотерапии на тактику дальнейшего лечения больных первично-операбельным люминальным Her2-негативным РМЖ T1–3 N0–1 M0 стадий.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинской документации больных с первично-операбельным (T1–3 N0–1 M0) люминальным Her2-негативным РМЖ, получавших «тестовый» курс ГТ в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина с 2018–2021 гг.

Результаты. В исследование включены 123 пациента, из них 76 (60,8%) получали тамоксифен и 47 (37,6%) – ингибиторы ароматазы. Большая часть пациентов – 69 (55,2%) были старше 50 лет, в пременопаузе – 58 (46,4%), в менопаузе – 67 (53,6%). Средний возраст составил – 52 года $\pm 11,492$ (30–82). При исходном уровне Ki67 $> 10\%$ (N= 107) – у 24 (22,4%) данный показатель снизился до уровня $\leq 10\%$ после проведения «тестовой» ГТ, у 83 (77,6%) остался выше 10%. У 35 (28,5%) согласно калькулятору PREDICT польза от назначения адьювантной химиотерапии (АХТ) была расценена, как высокая, у 10 из них (27,8%) удалось отказаться от ХТ. У 86 пациентов из группы с относительно низкой пользой от назначения АХТ по данным Predict ($< 5\%$ на 10 лет) с учетом исходного уровня Ki67 отсутствовал ответ на тестовую ГТ, что привело к назначению АХТ в 13 случаях (15,1%).

Выводы. Проведение «тестового» курса гормонотерапии – простой, доступный, воспроизводимый метод персонализации адьювантной терапии у пациентов с люминальным HER2-негативным РМЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гормонозависимый Her2-негативный рак молочной железы, «тестовая» гормонотерапия, адьювантная терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов. Все пациенты подписали информированное согласие на лечение и публикацию данных.

The role of a «short-term» preoperative endocrine therapy for adjuvant therapy guidance in early HR+ HER2-negative breast cancer

D. I. Druzhinina¹, M. A. Frolova¹, M. B. Stenina¹, Ya. A. Julikov¹, E. V. Evdokimova¹,
A. V. Petrovsky^{1,2}, E. V. Artamonova^{1,3,4}

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

SUMMARY

In the absence of widespread access to genomic tests there is an urgent need for additional methods that influence the choice of adjuvant therapy in patients with early luminal Her2-negative subtype of breast cancer (BC). The IMPACT and POETIC trials have shown that Ki67 level decrease up to $\leq 10\%$ after a "short-term" (2–4 weeks) preoperative endocrine therapy (ET) is a favorable prognostic factor. This test allows some patients to avoid adjuvant chemotherapy associated with immediate and delayed adverse events.

Aims of the study. To evaluate the impact of "short-term" preoperative endocrine therapy for guidance of further treatment for patients with primary operable luminal Her2-negative breast cancer stages T1–3 N0–1 M0.

Results. The study included 123 patients, 76 (60.8%) received tamoxifen and 47 (37.6%) – aromatase inhibitors (AI). Most patients – 69 (55.2%) were > 50 years old, premenopausal – 58 (46.4%), menopausal – 67 (53.6%). The average age was 52 years (30–82). With the initial Ki67 level $> 10\%$ (N= 107), Ki67 decreased in 24 (22.4%) up to $\leq 10\%$ after "short-term" ET, and remained $> 10\%$ in 83 (77.6%). According to the PREDICT calculator, the benefit of adjuvant chemotherapy (AChT) was assessed as high in 35 (28.5%) patients, and 10 of them (27.8%) were able to avoid Ch T. In 86 patients with a relatively low estimated AChT benefit ($< 5\%$ at 10 years) there was no response to "short-term" ET, which led to the AChT prescription in 13 cases (15.1%).

Conclusions. "Short-term" course of preoperative endocrine therapy is a simple, accessible and reproducible method for personalizing of adjuvant therapy in patients with luminal HER2-negative breast cancer.

KEYWORDS: luminal Her2-negative breast cancer, "short-term" preoperative endocrine therapy, adjuvant therapy.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Compliance with patients' rights. All patients signed informed consent for treatment and publication of data.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) согласно данным GLOBOCAN занимает первую строчку в мире в структуре заболеваемости злокачественными опухолями среди женщин и мужчин и 4-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний¹. Люминальный HER2-негативный рак является наиболее распространенным подтипом и составляет 60–73 % всех случаев рака молочной железы.

Хирургическое лечение на первом этапе является стандартом лечения первично-операбельного гормонзависимого HER2-негативного РМЖ. Выбор тактики адъювантной лекарственной терапии у этих пациентов вызывает наибольшие трудности в клинической практике в силу выраженной гетерогенности данных опухолей. В настоящее время существуют несколько вспомогательных инструментов персонализации лечения данных больных: генетические тесты, онлайн-калькуляторы и «тестовая» гормонотерапия.

Основными генетическими тестами, направленными на определение риска прогрессирования заболевания и потенциальной пользы от назначения химиотерапии, являются MammaPrint, Oncotype, PAM50. Согласно данным исследования MINDACT, 61,7 % больных относятся к низкому генетическому риску заболевания и не нуждаются в проведении адъювантной химиотерапии. В том числе 44,4 % больных при высоком клиническом риске рецидива имели низкий генетический риск. Было показано отсутствие достоверного выигрыша от назначения химиотерапии в 8-летней выживаемости без отдаленных метастазов в подгруппе больных с высоким клиническим и низким генетическим риском (92 % при проведении химиотерапии и 89,2 % без химиотерапии)³, что демонстрирует необходимость оценки молекулярно-генетических особенностей опухоли для выбора тактики адъювантной лекарственной терапии и позволяет определить большую группу пациентов, которые не нуждаются в назначении химиотерапии. В России данные тесты не получили широкого применения, поэтому вопрос о наиболее рациональной послеоперационной тактике ведения пациенток с люминальным подтипом остаётся открытым.

Одним из вспомогательных инструментов в выборе оптимальной адъювантной терапии больных ранним люминальным HER2-негативным РМЖ является использование калькуляторов, определяющих потенциальную пользу от назначения химиотерапии, например Predict, adjuvant online⁴⁻⁶. Так, в калькуляторе Predict для расчета процента пользы от назначения гормонотерапии и химиотерапии в отношении опухолевоспецифической выживаемости используются такие параметры как возраст,

менопаузальный статус, Ki67, Her 2 статус, размер инвазивной опухоли, степень злокачественности и количество метастазов в лимфатических узлах. Согласно данному калькулятору, назначение химиотерапии целесообразно, если ее добавление к гормонотерапии приводит к увеличению 10-летней выживаемости >5 %. Несмотря на то, что данные калькуляторы получили свою валидацию на большой выборке пациентов (>20 тыс.), они имеют ряд недостатков – не учитывается экспрессия рецепторов прогестерона (PR), не учитывается процентная экспрессия рецепторов эстрогенов (ER), для Ki67 есть только две градации – <10 и ≥10 %.

Еще одним инструментом является назначение «тестового» (на 2–4 недели) курса гормонотерапии перед хирургическим лечением. В исследовании ROETIC, включающем более 4000 пациенток в постменопаузе с ранним люминальным HER2-негативным раком молочной железы, было показано, что снижение уровня Ki67 до уровня <10 % после «тестовой» гормонотерапии ингибиторами ароматазы достоверно связано с благоприятным прогнозом. 5-летний риск рецидива заболевания составил 4,3 % в группе с исходно низким уровнем Ki67, который остался низким после «тестовой» гормонотерапии; 8,4 % в группе с исходно высоким уровнем Ki67, который снизился после гормонотерапии; 21,5 % в группе с исходно высоким уровнем Ki67 и оставшемся выше 10 % после гормонотерапии⁷. Авторы сделали вывод, что при снижении уровня Ki67 <10 %, возможно отказаться от проведения адъювантной химиотерапии. Первой работой, посвящённой изучению «тестового» режима гормонотерапии в выборе тактики лечения пациентов с люминальным HER2 негативным РМЖ наряду с генетическим тестированием (Oncotype, MammaPrint), было исследование III фазы ADAPT⁸. Всем пациенткам проводилась «тестовая» гормонотерапия в течение 3–4 недель, при этом 45 % (N=175) из них получали тамоксифен, а 53 % (N=208) ингибиторы ароматазы (ИА). У 18,7 % был высокий риск по Oncotype-Dx, у 58,3 % – умеренный, у 23,1 % – низкий. После проведения «тестовой» гормонотерапии регистрировалось снижение индекса Ki67 <10 % у 84,3 %, 76 %, 36,1 % пациенток в группах низкого, промежуточного, высокого генетического риска, соответственно.

Таким образом, назначение «тестовой» гормонотерапии является простым, доступным и безопасным методом оценки риска развития рецидива заболевания и важным вспомогательным инструментом в выборе тактики адъювантной терапии, что послужило включению данного метода в клинические рекомендации RUSSCO⁹. Однако данные по использованию данного метода в реальной практике ограничены.

Таблица 1
Характеристика пациенток

Характеристика	N=125	%
Возраст, медиана (диапазон)	51 (30–82)	
Менопаузальный статус		
• пременопауза	58	46,4
• постменопауза	66	52,8
• нет данных	1	0,8
Гистологический тип		
Неспецифического типа	94	75,2
Дольковый	20	16
Муцинозный	4	3,2
Папиллярный	1	0,8
сT		
T1	45	36
T2	78	62,4
T3	2	1,6
сN		
N0	100	80
N1	25	20
Стадия		
I	40	32
II	84	67,2
III	1	0,8
РЭ		
<50%	4	3,2
≥50%	121	96,8
РП		
<20%	33	26,4
≥20%	92	73,6
Ki67		
<30%	66	52,8
≥30%	59	47,2
Ki67, медиана, диапазон	28,5(3–90)	
G		
1–2	116	92,8
3	9	7,2
HER2		
0	70	56
1–2+	55	44

Материалы и методы

В данное ретроспективное одноцентровое исследование включены пациентки старше 18 лет с люминальным HER2-негативным раком молочной железы I–III стадий (сT1–3 и сN0–1), получившие курс «тестовой» предоперационной гормонотерапии продолжительностью 2–4 недели в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина с 2018 по 2021 год.

У всех пациенток был гистологически подтвержденный (с помощью core-биопсии первичной опухоли/регионарных лимфатических узлов) диагноз инвазивного рака молочной железы. В данной работе положительная экспрессия рецепторов эстрогенов (РЭ) была определена как $\geq 1\%$ и рецепторов прогестерона (РП) как $\geq 1\%$ позитивных ядер опухолевых клеток. Отрицательная экспрессия HER2 определялась как 0 или 1+ по данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования или 2+ при отсутствии амплификации гена HER2 по данным FISH. Граница низкого уровня Ki67 была определена как $\leq 10\%$. Всем пациентам перед началом лечения выполнялась маммография и ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных лимфоузлов (л/у), а также комплексное обследование для исключения наличия отдаленных метастазов. При подозрении на поражение

аксиллярных л/у по данным УЗИ выполнялась пункция аксиллярных лимфоузлов. У пациенток моложе 60 лет менопауза подтверждалась уровнем ФСГ и эстрадиола в крови. Всем пациенткам после выполнения хирургического лечения выполнялось повторное ИГХ исследование на послеоперационном материале с использованием антител к РЭ, РП, HER2, Ki67. Для оценки влияния «тестовой» гормонотерапии на изменение тактики ведения использовался калькулятор PREDICT, в который были внесены клинико-морфологические данные пациенток и уровень Ki67 в core-биопсии (до начала гормонотерапии). Абсолютный выигрыш от назначения адъювантной химиотерапии $\geq 5\%$ на временной интервал 10 лет использовался в качестве границы для планирования назначения адъювантной химиотерапии.

Статистические расчеты были выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 26.0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Цель

Изучение влияния проведения «тестовой» гормонотерапии на выбор тактики адъювантной терапии пациенток с ранним люминальным HER2-негативным РМЖ.

Результаты

В исследование были включены 125 пациенток, из них 77 (61,6%) получали тамоксифен и 48 (38,4%) – ингибиторы ароматазы. Средний возраст составил – 52 года $\pm 11,492$ (30–82 года). В исследование включены 58 (46,4%) пациенток в пременопаузе и 66 (52,8%) в постменопаузе, у 1 пациентки (0,8%) менопаузальный статус не был известен. Распределение по стадиям составило: I – 40 (32%), II – 84 (67,2%), III – 1 (0,8%). Большинство пациентов имели высокий уровень экспрессии гормональных рецепторов: РЭ $> 50\%$ – 121 (96,8%) и РП $\geq 20\%$ – 92 (73,6%). Подробная характеристика пациенток представлена в *таблице 1*.

Всем пациенткам после курса «тестовой» гормонотерапии было выполнено хирургическое вмешательство, в большинстве случаев это была резекция молочной железы с биопсией сторожевых лимфоузлов (БСЛУ) – у 100 (80%) больных, радикальная резекция выполнена 24 (19,2%) больным и радикальная мастэктомия – 1 (0,8%) больной. После операции и последующего гистологического и ИГХ исследования 2 пациентки (1,6%) были исключены из анализа, в связи с изменением Her2 статуса.

По результатам послеоперационного ИГХ исследования пациенты были распределены в следующие группы в зависимости от динамики Ki67 – «low low» (исходно низкий Ki67, низкий Ki67 после операции) «high low» (исходно высокий уровень Ki67, низкий Ki67 после операции) «high high» (исходно высокий уровень Ki67, высокий Ki67 после операции), «low high» (исходно низкий уровень Ki67, высокий Ki67 после операции) (*табл. 2*).

В постменопаузе частота снижения Ki67 с исходно высокого до низкого после проведения «тестовой» гормонотерапии составила 28,1%, в пременопаузе – 10,3%.

Треть больных (31,7%) получили адъювантную химиотерапию, в большинстве случаев – это были 4–6 курсов ТС. Овариальная супрессия назначена более чем половине пациенток в пременопаузе (55%), подробные данные о проведенной адъювантной терапии приведены ниже в таблице 3.

Нами было оценено влияние динамики Ki67 на смену тактики лечения. Пациенткам был рассчитан ожидаемый выигрыш от назначения химиотерапии 3-го поколения на 10 лет с помощью калькулятора Predict с учетом исходного уровня Ki67. У 35 (28,5%) польза от назначения химиотерапии была расценена, как высокая. У 10 из них (27,8%), в результате выраженного снижения Ki67 после «тестового» курса ГТ, удалось отказаться от проведения АХТ. Половина из этих пациентов были в пременопаузе, все имели II стадию, у 7 (70%) наблюдалось снижение Ki67 более чем на 50%.

У 86 пациентов из группы с относительно низкой пользой от назначения АХТ по данным Predict (<5% на 10 лет) с учетом исходного уровня Ki67 отсутствовал ответ на «тестовую» гормонотерапию, что привело к назначению АХТ в 13 случаях (14,8%). Среди них большинство пациентов были в пременопаузе (61,5%), подавляющее большинство имели клиническую стадию T2. У части пациентов статус послеоперационного стадирования изменился с N0 до N1. У 4 пациентов Ki67 снизился более чем на 50%, на все равно оставался выше 10%, у 6 пациентов Ki67 повысился, в том числе у 1 более чем на 50%.

Для оценки влияния различных показателей на частоту снижения уровня Ki67 до $\leq 10\%$ была отобрана группа пациентов с исходно высоким уровнем Ki67 $> 10\%$ (N=108). Нами было изучено влияние следующих факторов на ответ на «тестовую» гормонотерапию – менопаузальный статус, возраст, экспрессия РЭ, экспрессия РП, HER2 (0 vs low), Ki67, G, cN, стадия. По данным однофакторного регрессионного анализа – постменопауза, возраст ≥ 50 лет, исходный уровень Ki67 $< 30\%$, экспрессия РЭ $\geq 50\%$, терапия ингибиторами ароматазы были достоверно ассоциированы с достижением ответа на «тестовую» гормонотерапию (снижение уровня Ki67 до $\geq 10\%$). В связи с взаимосвязью между следующими факторами – возраст, менопаузальный статус, терапия ингибиторами ароматазы, в многофакторный регрессионный анализ был включен только один из этих факторов – менопаузальный статус, как наиболее значимый по результатам однофакторного анализа. По данным многофакторного регрессионного анализа – пременопауза (p=0,02), исходный уровень ki67 $> 30\%$ (p < 0,01) были достоверно ассоциированы со снижением частоты ответа на «тестовую» гормонотерапию.

Обсуждение

Выбор адъювантного лечения у пациентов с ранним люминальным HER2-негативным подтипом (химиотерапия и ее объём, адъювантная гормонотерапия ±

Таблица 2
Динамика Ki67 после «тестовой» гормонотерапии

Характеристика	N=123	%
Высокий риск по PREDICT	35	28,5
Динамика Ki67		
«low low»	10	8,1
«high low»	24	19,2
«high high»	83	66,4
«low high»	6	5,6
Ki67 после операции Медиана, диапазон	12 (1–95)	
Снижение Ki67		
на $\geq 50\%$	30	24
на $< 50\%$	58	47,1
Повышение Ki67		
на $\geq 50\%$	13	10,4
на $< 50\%$	22	17,6

Таблица 3
Адъювантная терапия

	N=123	%
Адъювантная химиотерапия		
Да	39	31,7
Нет	84	68,3
Схема адъювантной химиотерапии, n=39		
• 4ACq2w, 4 Доцетаксел q3w/ 12 Паклитаксел q1w	7	17,9
• 4ACq3w, 4 Доцетаксел q3w/ 12 Паклитаксел q1w	1	2,6
• 4–6 ТС q3w (Доцетаксел, Циклофосфамид)	31	79,5
Адъювантная гормонотерапия		
Тамоксифен	25	20,3
Ингибиторы ароматазы	97	78,9
Тамоксифен 2 года, ингибиторы ароматазы 3 года	1	0,8
Овариальная супрессия		
Да	32/58 (пременопауза)	55,2

овариальная супрессия) является сложной задачей и зачастую основывается на мнении конкретного эксперта.

В отсутствие генетических тестов для выбора тактики лечения можно пользоваться различными онлайн калькуляторами. Однако они не лишены недостатков. При оценке пользы от назначения химиотерапии не учитывается экспрессия РП, процентная экспрессия РЭ, для Ki67 есть только две градации – $< 10\%$ и $\geq 10\%$. Одним из инструментов, позволяющим дополнительно индивидуализировать тактику лечения больных является «тестовая» гормонотерапия. Наше исследование показало, что назначение короткого курса предоперационной ГТ привело к снижению уровня Ki67 с $> 10\%$ до 10% и менее у 24 (22,4%) больных, в результате чего у 10 (28,5%) больных, которым изначально планировалось проведение АХТ, была назначена только адъювантная гормонотерапия. По данным однофакторного регрессионного анализа – постменопауза, возраст ≥ 50 лет, исходный уровень Ki67 $< 30\%$, экспрессия ER $\geq 50\%$, терапия ингибиторами ароматазы были достоверно ассоциированы с достижением ответа на «тестовую» гормонотерапию (снижение уровня Ki67 до $\leq 10\%$). Действительно, частота снижения Ki67 у больных в менопаузе составила 28,1%, в то время как у больных в пременопаузе лишь 10,3%. Это может быть связано с отсутствием овариальной супрессии у больных в пременопаузе и/или более агрессивным течением и относительно низкой гормоночувствительностью у этих

пациенток. Наши данные коррелируют с данными исследования ADAPT, где после проведения «тестовой» гормонотерапии снижение Ki67 до $\leq 10\%$ отмечалось у 81% больных в менопаузе и у 40% в пременопаузе¹⁰. Обращает на себя внимание, что в нашей популяции снижение Ki67 после «тестовой» гормонотерапии наблюдается у меньшего количества больных. Это может быть связано с рядом причин – разные характеристики больных, особенности определения уровня Ki67 морфологом, больший процент больных в зарубежных исследованиях имеют опухоли, обнаруженные при скрининге и, как следствие, менее агрессивные и более гормоночувствительные. На наш взгляд, роль «тестовой» гормонотерапии у больных в пременопаузе до конца не определена, требуются дальнейшие исследования.

Заключение

Таким образом, «тестовая» гормонотерапия – доступный и воспроизводимый инструмент, который, в дополнение к стандартным прогностическим факторам, онлайн-калькуляторам, способствует персонализации адъювантной терапии у пациенток с операбельным люминальным HER2-негативным РМЖ.

Список литературы / References

1. Global Cancer Observatory. Accessed June 19, 2024. <https://gco.iarc.fr/en>
2. Tjulandin SA, Stenina MB, Frolova MA. Практические инструменты, облегчающие выбор адъювантной лекарственной терапии у больных операбельным люминальным HER2-негативным раком молочной железы. Злокачественные опухоли. 2024;0(0). doi:10.18027/2224-5057-2024-003
3. 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.506. 2020;38(15_suppl):506–506. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_SUPPL.506
4. Hajage D, De Rycke Y, Bollet M, et al. External Validation of Adjuvant! Online Breast Cancer Prognosis Tool. Prioritising Recommendations for Improvement. doi:10.1371/journal.pone.0027446
5. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, et al. PREDICT: A New UK Prognostic Model That Predicts Survival Following Surgery for Invasive Breast Cancer. Vol 12.: 2010. <http://breast-cancer-research.com/content/12/1/R1>
6. Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM, et al. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. European Journal of Surgical Oncology. 2011;37(5):411–417. doi:10.1016/j.ejso.2011.02.001
7. Smith I, Robertson J, Kilburn L, et al. 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(11):1443–1454. doi:10.1016/S1470-2045(20)30458-7
8. Hofmann D, Nitz U, Gluz O, et al. WSG ADAPT – adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer: study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. Trials. 2013;14(1). doi:10.1186/1745-6215-14-261
9. Интернет-портал Российского общества клинической онкологии. Accessed June 19, 2024. <https://www.rosoncweb.ru/>
10. Nitz UA, Gluz O, Kümmel S, et al. Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(23):2557–2567. doi: 10.1200/JCO.21.02759/ASSET/2C75A6A6-816F-41FD-A831-4345EBA04C53/ASSETS/IMAGES/LARGE/JCO.21.02759TA2.JPG

Вклад авторов. Дружинина Диана Ильясовна – написание публикации, ведение регистра данных; Фролова Мона Александровна – редактирование публикации, консультирование и ведение пациентов, ведение регистра данных; Стенина Марина Борисовна – редактирование публикации, консультирование и ведение пациентов, ведение регистра данных; Жуликов Ярослав Андреевич – редактирование публикации, ведение регистра данных; Евдокимова Екатерина Вадимовна – редактирование публикации, ведение регистра данных; Петровский Александр Валерьевич – редактирование публикации, ведение регистра данных; Артамонова Елена Владимировна – главный исследователь, редактирование публикации.

Authors' contribution. Druzhinina Diana I. – writing the publication, maintaining the data register; Frolova Mona A. – editing the publication, consulting and managing patients, maintaining the data register; Stenina Marina B. – editing the publication, consulting and managing patients, maintaining the data register; Zhulikov Yaroslav A. – editing the publication, maintaining the data register; Evdokimova Ekaterina V. – editing the publication, maintaining the data register; Petrovsky Alexander V. – editing the publication, maintaining the data register; Artamonova Elena V. – principal investigator, editing the publication.

Статья поступила / Received 27.11.24
Получена после рецензирования / Revised 03.12.24
Принята в печать / Accepted 03.12.24

Сведения об авторах

Дружинина Диана Ильясовна, врач-онколог отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹. E-mail: zaripovadiana@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3162-2964

Фролова Мона Александровна, д.м.н.в.н.с. отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹. E-mail: drfrolova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8149-0085

Стенина Марина Борисовна, врач-онколог отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹. E-mail: mstenina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5304-9682

Жуликов Ярослав Андреевич, врач-онколог отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹. E-mail: yarikzhulikov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4108-439X

Евдокимова Екатерина Вадимовна, врач-онколог отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹. E-mail: ekaterinagalimova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5574-9970

Петровский Александр Валерьевич, д.м.н., заместитель директора по образовательной деятельности¹, заведующий отделением комбинированного лечения опухолей молочной железы¹, доцент кафедры онкологии². E-mail: alexpetrovsky@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-7514-280X

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии³, зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии⁴. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

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

²Институт Клинической Медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) Москва

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁴ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Автор для переписки: Дружинина Диана Ильясовна. E-mail: zaripovadiana@gmail.com

About authors

Druzhinina Diana I., oncologist, chief researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy (Chemotherapeutic) No. 1¹. E-mail: zaripovadiana@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3162-2964

Frolova Mona I., DM Sci (habil.), oncologist, leading researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy (Chemotherapeutic) No. 1¹. E-mail: drfrolova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8149-0085

Stenina Marina B., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy (Chemotherapeutic) No. 1¹. E-mail: mstenina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5304-9682
Evdokimova Ekaterina V., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy (Chemotherapeutic) No. 1¹. E-mail: ekaterinagalimova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5574-9970

Julikov Yaroslav A., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy (Chemotherapeutic) No. 1¹. E-mail: yarikzhulikov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4108-439X

Petrovsky Alexander V., DM Sci (habil.), deputy director for Scientific and Educational Activities¹, head of Oncomammology Dept¹, professor, associate professor at Dept of Oncology². E-mail: alexpetrovsky@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-7514-280X

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy³, head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Corresponding author: Druzhinina Diana I. E-mail: zaripovadiana@gmail.com.

Для цитирования: Дружинина Д.И., Фролова М.А., Стенина М.Б., Я.А. Жуликов, Евдокимова Е.В., Петровский А.В., Артамонова Е.В. Роль «тестового» курса предоперационной гормонотерапии в выборе тактики лечения первично-операбельного гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы. Медицинский алфавит. 2024; (32): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-24-28>

For citation: Druzhinina D.I., Frolova M.A., Stenina M.B., Julikov Ya. A., Evdokimova E.V., Petrovsky A.V., Artamonova E.V. The role of a «short-term» preoperative endocrine therapy for adjuvant therapy guidance in early HR+ HER2-negative breast cancer. Medical alphabet. 2024; (32): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-24-28>



Возможность органосохраняющей операции после неoadъювантной химиотерапии у больных гормон-положительным HER2-негативным раком молочной железы

Е. А. Занозина¹, А. Д. Зикиряходжаев¹⁻³, Л. В. Болотина¹, Е. А. Рассказова¹,
К. В. Максимов¹, В. Н. Сипки¹

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явился поиск данных об эффективности неoadъювантной лекарственной терапии у больных гормон-положительным HER2-негативным раком молочной железы.

Материал и методы. Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed, РИНЦ. Были найдены публикации с 2012 по 2024 г. Использовались ключевые слова: «breast cancer», «neoadjuvant chemotherapy», «surgery», «luminal tumors», «гормон-положительные опухоли», «органосохраняющая хирургия».

Результаты. Рассматриваются показания к неoadъювантной химиотерапии у больных гормон-положительным HER2-негативным раком молочной железы, учитывая возможность достижения клинического и патоморфологического ответов с оценкой количества выполненных органосохраняющих операций, как основной задачи при назначении предоперационного лечения у данной группы пациентов, а также влияние патоморфологического ответа на показатели выживаемости.

Заключение. Данные об эффективности неoadъювантной химиотерапии при гормон-положительном HER2-негативном раке молочной железы противоречивы. Частота полного патоморфологического ответа составляет 2,0–16,2%, прогностическая роль неоднозначна, однако большинство исследований показало отсутствие корреляции pCR с общей и безрецидивной выживаемостью. Выполнение органосохраняющей операции после неoadъювантной химиотерапии возможно в 50% случаев, если исключены другие противопоказания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, гормон-положительные опухоли, органосохраняющие операции, pCR

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Possibility of breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with hormone-positive, HER2-negative breast cancer

Е. А. Zanozina¹, А. Д. Zikiryakhodzhaev¹⁻³, Л. V. Bolotina¹, Е. А. Rasskazova¹,
V. N. Sipki¹, K. V. Maksimov¹

¹ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to search for data on the effectiveness of neoadjuvant therapy hormone-positive HER2-negative breast cancer.

Material and methods. The literature search was conducted in PubMed and RISC databases. Publications from 2012 to 2024 were found. The keywords used were: "breast cancer", "bneoadjuvant chemotherapy", "bsurgery", "bluminal tumors", "bhormone-dependent tumors", "bbreast-conserving surgery".

Results. The indications for neoadjuvant chemotherapy in patients with hormone-positive HER2-negative breast cancer are discussed, considering the possibility of achieving clinical and pathological response with the assessment of the number of performed breast-conserving surgeries as the main task when prescribing preoperative treatment in this group of patients, as well as the influence of pathological response on survival rates.

Conclusion. Data on the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for hormone-positive HER2-negative breast cancer are contradictory. The rate of complete pathological response is 2.0–16.2%, with its prognostic role being ambiguous. However, most studies have shown no correlation of pCR with overall and disease-free survival. The execution of breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy is possible in 50% of cases, if other contraindications are excluded.

KEYWORDS: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, hormone-positive tumors, breast-conserving surgery, pCR

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

Funding. The work was carried out without sponsorship.

Введение

Рак молочной железы (PMЖ) занимает первое место в РФ в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) среди женского населения (21,2%). В 2022 году в России зарегистрировано 75789 новых случаев PMЖ, что составляет 11,9% в общей структуре заболеваемости. За последние десять лет увеличилось количество пациентов, у которых PMЖ выявлен на I–II стадиях: в 2012 году этот показатель составлял 64,5%, а в 2022 году возрос до 73,7%. Кроме того, уменьшилось число установления III–IV стадии с 33,0 до 25,9%. Однако, несмотря на усовершенствование методов диагностики и лечения, смертность от PMЖ остается высокой (15,9%) [1].

Ежегодно возрастает количество больных PMЖ, которые на первом этапе лечения получают неоадъювантную химиотерапию (НАХТ). Ранее НАХТ являлась одним из вариантов лечения больных местно-распространенным PMЖ, однако в последнее десятилетие показания к применению расширились. Основными среди них при первично-операбельном PMЖ являются: необходимость уменьшения размеров первичного опухолевого узла и планирование постнеоадъювантной терапии на основе оценки прогноза заболевания в зависимости от степени лечебного патоморфоза при отдельных биологических типах PMЖ. Cortazar P. et al. в 2014 году опубликовали данные своего исследования, в которое было включено 11955 больных со всеми подтипами рака молочной железы, отобранных по размеру опухолевого узла и поражению регионарных лимфоузлов. В своей работе авторы проанализировали роль полного патоморфологического ответа (pCR), показав значительное улучшение общей и безрецидивной выживаемости (БПВ) у пациенток с HER2-позитивным и тройным негативным (ТН) подтипами PMЖ при достижении pCR [2]. Последующие исследования CREATE-X и KATHERINE подтвердили прогностическую роль полного патоморфологического ответа при II–III стадиях HER2-позитивного и ТН подтипов PMЖ, позволив также оптимизировать постнеоадъювантную терапию в зависимости от степени патоморфологического ответа опухоли на проведенную НАХТ [3, 4].

Однако, насколько эффективна НАХТ при гормон-положительных HER2-негативных опухолях? Какие должны быть критерии для назначения НАХТ в данной группе пациенток?

Патоморфологический ответ и показатели общей и безрецидивной выживаемости

В вышеупомянутом исследовании Cortazar P. et al., гормон-положительный HER2-негативный подтип PMЖ составлял 21,8% среди всех опухолей, подвергнутых неоадъювантному воздействию. В этой популяции была показана значительная корреляция между pCR (ypT0N0) и общей выживаемостью (ОВ), а также БПВ только при высокой степени злокачественности опухоли (G3). Частота достижения pCR в данной подгруппе составила 16,2%, тогда как при степени злокачественности опухолей G1/G2 всего 7,5% [2]. О таких же результатах сообщили von Minckwitz G. et al. при анализе семи рандомизированных исследований, которые включали 6377 пациентов, получавших НАХТ (антрациклин-таксансодержащие

схемы). Для последующего анализа гормон-положительные опухоли были разделены на люминальные подтипы А и В. Полный патоморфологический ответ был зафиксирован в 8,9 и 15,4% случаев, соответственно [5].

В 2014 году были опубликованы результаты многоцентрового клинического исследования ACOSOG Z1071 (Alliance), в котором авторы сравнили частоту pCR после НАХТ в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. Исследование проводилось с 2009 по 2011 год и включало 756 пациентов PMЖ T0–4N1–2M0 независимо от суррогатного биологического подтипа опухоли. Гормон-положительные раки были у 317 больных (45,7%), среди них частота pCR как в молочной железе, так и в подмышечных лимфоузлах была самой низкой и составила 11,4%, тогда как при ТН опухолях этот показатель был равен 38,2%, а при HER2-позитивных 45,4% [6].

Fayanju M. et al. в 2018 году провели анализ Национальной базы данных по раку США, которая включала 20265 пациентов с опухолями T1–3N0–1, получавших НАХТ с 2010 по 2014 г. Авторы сообщили о разной прогностической роли достижения патоморфологического ответа в первичной опухоли и лимфатических узлах. В 8244 гормон-положительных HER2-негативных опухолях суммарно частота pCR составила 8,1%, при этом pCR опухоли в молочной железе оказался лишь 1,1%, а среди пациентов с cN+ pCR в лимфатическом узле достиг 7,1%. Важным наблюдением исследователей стали данные о том, что при гормон-положительном HER2-негативном подтипе PMЖ только достижение pCR в лимфатическом узле было связано с улучшением 5-летней общей выживаемости (отношение рисков 0,54, 95% ДИ 0,33–0,89, $p=0,02$) [7].

Hayashi N. et al. в 2017 году также сообщили о низкой частоте достижения pCR при гормон-положительных HER2-негативных PMЖ: из 417 наблюдений, в основном представленных люминальным А подтипом, полный патоморфологический ответ был достигнут в 2% и 8% при люминальном А и люминальном В подтипе PMЖ соответственно [8].

В исследовании Namy A.S. et al. (2020 г.), которое охватывало длительный период с 2002 по 2012 гг., была проанализирована связь между степенью лечебного патоморфоза (Residual Cancer Burden – RCB) с общей и безрецидивной выживаемостью в зависимости от молекулярного подтипа PMЖ. В данное исследование было включено 717 пациентов PMЖ T1–3N0–2 всех биологических типов, распределенных следующим образом: люминальный PMЖ ($n=222$, 31%), ТН ($n=319$, 44,5%), HER2-позитивный ($n=176$, 24,5%). Все участники получили НАХТ, однако схемы менялись в течение периода набора пациентов: только с включением антрациклинов или последовательной схемой антрациклин-таксаны, для HER2-позитивного подтипа трастузумаб использовался в адъювантном и/или неоадъювантном режиме с 2005 года. Медиана последующего наблюдения составила 99,9 месяцев. Результаты исследования показали, что влияние степени достигнутого лечебного патоморфоза (объема резидуальной опухоли, RCB) на прогноз было значительным для ТН и HER2-позитивного, но не для люминального подтипа резектабельного PMЖ. Полный лечебный патоморфоз в группе люминального PMЖ составил всего 5%, и его достижение не коррелировало с ОВ и БПВ [9].

Guan D. et al. в 2022 году опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного исследования, которое включало 384 пациента с гормон-положительным HER2-негативным подтипом РМЖ T1–3N0–2M0. Участники исследования получили последовательную схему НАХТ с включением антрациклинов и таксанов с последующим хирургическим лечением в период с 2010 по 2016 гг. Медиана наблюдения составила $85,87 \pm 25,22$ месяца. Авторы сообщили, что 42 пациента (10,9%) достигли pCR, тогда как pCR опухоли только в молочной железе был у 57 (14,8%), а среди пациентов с cN+ (n=251) pCR в лимфатических узлах был у 70 (27,9%). В настоящем исследовании было обнаружено, что pCR (в молочной железе и лимфатических узлах) не оказал значимого влияния на БРВ и ОВ. Однако также было отмечено, что достижение pCR только в молочной железе коррелировало с улучшением 5-летней БРВ по сравнению с группой без pCR ($p = 0,047$). Данный результат не сопровождался улучшением общей выживаемости (ОВ), что указывает на отсутствие влияния локального pCR на долгосрочные исходы [10].

Учитывая низкую частоту pCR после НАХТ при люминальных подтипах, В. Ф. Семиглазов и соавт. в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова провели сравнительный анализ эффективности НАХТ и неoadьювантной гормонотерапии (НАГТ) в этой подгруппе больных. Авторы сравнили степень патоморфологического ответа, частоту выполнения органосохраняющих операций и показатели ОВ, БРВ. В исследование было включено 239 больных в постменопаузе с гормон-положительными HER2-негативными и позитивными опухолями (T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0), которые были рандомизированы на две группы: НАГТ (эксеместан или анастрозол, n=121) и НАХТ (доксорубин и паклитаксел, n=118). В группу люминального А подтипа вошло 133 пациента, люминального В HER2-негативного – 75, люминального В HER2-позитивного – 31. Полный патоморфологический ответ в опухоли наблюдался в 5,9% и 3,2% случаев в группах НАХТ и НАГТ соответственно. Органосохраняющие операции (ОСО) были выполнены у 33% больных из группы гормонотерапии и 23,9% больных, получивших химиотерапию. Авторами также не было выявлено достоверных отличий в показателях 10-летней БРВ (41% против 40%) и ОВ (49,9% против 52,7%, $p=0,5$) в группе участников с люминальным В подтипом РМЖ (HER2+ и HER2-) при проведении НАХТ и НАГТ. Однако при люминальном А подтипе наблюдалось увеличение показателей выживаемости в группе пациентов, получивших гормонотерапию в сравнении с химиотерапией (72,8% против 53,9%, $p=0,062$) [11].

Эффективность НАХТ при планировании органосохраняющей операции

В исследовании ACOSOG Z1071 (2014 г.) авторы показали, что увеличения числа ОСО после НАХТ удалось добиться у пациенток с ТН и HER2-позитивным подтипом РМЖ (46,8% и 43,0% соответственно). При гормон-положительном HER2-негативном подтипе аналогичный показатель оказался существенно ниже и составил 34,5%, что косвенно подтверждает более низкую частоту достижения pCR при этом биологическом типе РМЖ [2].

В противоположность этому ретроспективный анализ крупной голландской базы данных (Spronk P. et al., 2019) показал, что проведение НАХТ приводило к увеличению частоты выполнения ОСО при всех подтипах и стадиях РМЖ. Однако при этом стоит отметить, что, несмотря на довольно высокий процент выполнения ОСО в подгруппе больных с гормон-положительным HER2-негативным подтипом (50%), этого удавалось достичь при удалении большего объема тканей, чем при других подтипах РМЖ [12].

Petruolo O. et al. в 2021 году опубликовали результаты своего исследования, проведенного с 2013 по 2019 гг. Пациенткам РМЖ I–III стадий различных биологических типов провели НАХТ, а затем ОСО (n=1353). Из общей популяции 346 (26%) пациенткам исходно могла быть выполнена ОСО (без НАХТ), а у 982 (73%) провести данный объем операции на первом этапе лечения не представлялось возможным. Это исследование вновь продемонстрировало высокие показатели уменьшения размеров опухолевого узла среди пациенток с ТН и HER2-позитивным подтипами РМЖ (84% и 79% соответственно). Среди пациенток с гормон-положительными HER2-негативными опухолями (n=162), отобранных для НАХТ, 62% смогли провести ОСО на втором этапе лечения. Отдельно авторы подчеркнули, что по их данным не требуется достижения pCR для проведения органосохраняющего лечения. Дополнительно необходимо отметить, что пациентки, которых отобрали в данное исследование, имели четкие показания к проведению НАХТ, в связи с наличием факторов неблагоприятного прогноза (высокая степень злокачественности – G3 и cN+) [13].

Nage A.N. et al. ретроспективно изучили влияние НАХТ на дальнейшую тактику хирургического лечения среди больных РМЖ с положительными гормональными рецепторами. В исследовании проанализировали результаты лечения 289 пациенток, которым реализовали комбинированный подход с проведением НАХТ и последующей операцией в период с 2002 по 2014 год. Средний размер опухоли до химиотерапии составлял 4,12 см, при этом 60% опухолей клинически соответствовали T2, 30% – T3 и 10% – T1. Более половины опухолей (n=163) были G3, 30% – G2 и только 20% – G1. В общей группе частота pCR составила 32%, а самая высокая была зафиксирована среди пациентов с тройным негативным и HER2-позитивным подтипом РМЖ. Самый низкий показатель наблюдался у пациентов с люминальным подтипами (4%). Общий показатель органосохраняющих операций при всех подтипах РМЖ после НАХТ достиг 41%. На мастэктомию пришлось 28%, что было связано с настойчивым желанием пациенток. При люминальном подтипе была отмечена самая низкая частота ОСО (31%), в то время как при ТН раках она была самой высокой (47%). Авторы предположили, что объем выполняемого хирургического вмешательства не отражает реальное количество пациентов, подходящих для ОСО как до НАХТ, так и после ее проведения, и пришли к выводу, о том, что точно оценить эффективность НАХТ, проведенную с целью уменьшения объема хирургического вмешательства, у пациентов с люминальным подтипом РМЖ не представляется возможным [14].

В обсуждаемом контексте представляет интерес исследование Prakash I. et al., опубликованное в 2022 году. Авторами были проанализированы результаты лечения практически 100 тысяч пациентов РМЖ (n=96622). Хирургическое лечение

на первом этапе было выполнено у 75%, а 25% получили НАХТ. Исследователями было продемонстрировано, что проведение НАХТ независимо от подтипа РМЖ было связано с более низкой частотой органосохраняющих операций (51,2% против 63,1%) по сравнению с применением химиотерапии в адъювантном режиме [15]. О таких же результатах в 2024 году сообщили Hosseini-Mellner S. et al. в своем исследовании, которое включало 14459 пациентов гормоноположительным HER2-негативным РМЖ. Частота ОСО в группе НАХТ (n=2086) составила 31,9%, тогда как в группе адъювантной химиотерапии (n=12373) этот показатель был выше и достигал 44,6% [16]. Полученные результаты дополнительно подтверждают положение о том, что при исходной распространенности процесса, не позволяющей выполнить ОСО, при люминальном HER2-негативном варианте РМЖ проведение НАХТ не увеличивает шанс на выполнение такого рода операций в силу малой вероятности достижения выраженного ответа.

В исследовании Esgueva A. et al. (2020 г.), которое охватывало период с 2010 по 2018 гг., были проанализированы показатели достижения полного патоморфологического ответа и его влияние на хирургическую тактику при различных подтипах РМЖ. В данное исследование было включено 646 пациентов РМЖ T1–4N0–2 всех молекулярно-биологических подтипов. В 271 люминальном В HER2-негативных опухолях частота pCR составила всего 10,33% (28/271). Среди пациентов данного подтипа, достигших pCR, частота выполнения ОСО увеличилась с 54,86% до 66,67% [17]. Полученные результаты также подчеркивают ограниченное влияние pCR на выбор хирургической тактики.

Aktas A. et al. в 2023 году опубликовали результаты своего ретроспективного исследования. Авторы сообщили, что из 127 больных гормоноположительным HER2-негативным подтипом РМЖ достигли pCR (RCB 0) только 14 (10,9%). До проведения НАХТ большинство больных (70,3%) были кандидатами на мастэктомию, однако после лечения 32% стали подходящими для ОСО. Следует отметить, что среди 10 пациентов, которые достигли ypT0 (полный клинический ответ в молочной железе), ОСО была выполнена только у 2 больных. Выбор стратегии хирургического лечения был обусловлен предпочтением пациентов, а также отсутствием установки маркера в опухолевый узел до начала лечения [18].

Ki67 как прогностический фактор ответа на НАХТ

В настоящее время оценку индекса пролиферации Ki67 при РМЖ в основном используют для принятия решения о назначении неoadъювантной или адъювантной лекарственной терапии. В том числе этот показатель может учитываться и для прогнозирования ответа на неoadъювантную терапию при гормоноположительных HER2-негативных подтипах РМЖ. Также Ki67 является частью мультигенных тестов, таких как Oncotype DX, MammaPrint для расчета риска рецидива заболевания, которые пока не используются в рутинной практике в нашей стране.

Тест Oncotype DX, который может прогнозировать вероятность рецидива РМЖ и пользу от проведения адъювантной химиотерапии у больных гормоноположительным HER2-негативным РМЖ с N0 на ранней стадии, анализирует активность группы из 21 гена [19].

Пациентам с высоким риском рецидива рекомендуется химиотерапевтическое лечение. В то же время пациенты с низким риском не нуждаются в назначении цитостатиков, что избавляет их от потенциальных побочных эффектов терапии, но при этом отказ от химиотерапии не оказывает негативного влияния на выживаемость. Этот тест генерирует оценку рецидива от 0 до 100, которая коррелирует с вероятностью развития отдаленного рецидива заболевания. Больные с низким риском (0–17) не получают выгоду при использовании адъювантной химиотерапии, им рекомендуется ограничиться назначением только адъювантной гормональной терапии. И наоборот, было показано, что адъювантная химиотерапия значительно улучшает выживаемость пациентов с высоким риском рецидива (RS) (≥ 31) [20]. Однако роль Oncotype DX для определения показаний к назначению НАХТ четко не определена. Kantor O. et al. провели исследование, в которое включили 307666 пациентов I–III стадий с гормоноположительным HER2-негативным подтипом РМЖ, из них 128506 (41,8%) прошли тестирование Oncotype DX. Около 100 тысяч пациенток (n=98535, 76,6%) независимо от результатов теста не проходили химиотерапию, 28594 (22,3%) получили адъювантную химиотерапию и 1377 (1,1%) была назначена НАХТ. Из 1377 пациентов в группе неoadъювантной химиотерапии, прошедших тестирование Oncotype DX, у 772 (56,0%) был RS < 25 по сравнению с 15310 (53,5%) пациентов в когорте адъювантной химиотерапии. Результаты исследования показали, что использование Oncotype DX перед операцией потенциально может избавить 50% пациентов от НАХТ. Стоит учесть, что тестирование проводилось на биопсийном материале, и остается неясным, насколько коррелируют результаты биопсийного материала с результатами тестирования при выполнении его на операционном материале [21].

Тест MammaPrint представляет собой анализ 70 генов, который был разработан для определения риска возникновения отдаленных метастазов при раннем гормоноположительном HER2-негативном подтипе рака молочной железы. Исследование MINDACT было первым испытанием геномного анализа и включало больных в возрасте 18–70 лет с гистологически подтвержденным первичным инвазивным раком молочной железы (стадии T1, T2 или операбельный T3) с наличием до трех положительных лимфатических узлов, без отдаленных метастазов. Пациенты с высоким клиническим риском и низким геномным риском были рандомизированы для получения адъювантной химиотерапии (n=749) или отсутствия химиотерапии (n=748). Восемилетняя выживаемость без отдаленных метастазов в группе, получавшей химиотерапевтическое лечение, составила 92% (95% ДИ 89,6–93,8) против 89,4% без химиотерапии (отношение рисков 0,66; 95% ДИ 0,48–0,92) [22].

Wang J. et al. в 2019 году сообщили, что высокий уровень Ki67 (>30%) ассоциирован с лучшими шансами на достижение pCR после НАХТ у пациентов с люминальным В подтипом РМЖ. В исследовании было включено 163 пациента с низким уровнем Ki67 $\leq 30\%$ (n=99) и высоким уровнем Ki67 >30% (n=64). Частота достижения pCR составила 8,1 и 26,6% соответственно (p=0,001).

Следует отметить, что 35% (57/163) опухолей имели HER-положительный статус, однако этот показатель не продемонстрировал значимой корреляции с достижением pCR в исследуемой популяции [23].

Denkert C. et al. изучили связь между полным патоморфологическим ответом и тремя различными произвольно определенными пороговыми значениями Ki67 в исследовании GeparTrio. У пациентов с гормон-положительным HER2-негативным подтипом РМЖ с Ki67 <15% частота pCR составила 3,4%, при значениях Ki67 15–35% – 8,2% и Ki67>35% – 18,5%. Однако, общая и безрецидивная выживаемость были значительно лучше в первой группе по сравнению с двумя последними, что лишней раз подтверждает отсутствие корреляции показателей выживаемости и pCR при люминальном HER2-негативном РМЖ [24].

В той же популяции исследования GeparTrio von Minckwitz G. et al. проанализировали прогностическую роль Ki67 в остаточной опухоли после НАХТ у 667 пациентов, 437 (65,5%) из которых составили гормон-положительный HER2-негативный подтип. Авторы использовали те же пороговые значения, что Denkert C. et al., уровень Ki67 был низким в подавляющем большинстве случаев (n=448, 73%), тогда как средний и высокий уровни Ki67 отмечены у 77 и 102 пациентов соответственно. В целом, высокий уровень Ki67 коррелировал с более высоким риском рецидива заболевания (p<0,0001) и смерти (p<0,0001) по сравнению с пациентами с низким или промежуточным уровнем Ki67 [25].

Sueta A. et al. в 2014 году опубликовали результаты своего исследования, в которое вошла 121 пациентка с люминальным HER2-негативным подтипом РМЖ после НАХТ. Среднее значение Ki67 у пациенток, достигших pCR, составило 43% по сравнению с 29% у тех, у кого он отмечен не был [26].

Таким образом, высокие уровни Ki67 связаны с более высокой частотой достижения pCR, но также и с худшими показателями ОБ и БРВ. Однако для прогнозирования ответа на НАХТ с целью выполнения ОСО и оценки риска рецидива заболевания пороговое значение Ki67 пока не определено и остается предметом дискуссий.

Выводы

Большинство исследований показали, что полного лечебного патоморфоза после НАХТ, как и значимого клинического ответа с целью выполнения ОСО, у больных РМЖ гормон-положительным HER2-негативным подтипом, удастся достичь в небольшом проценте случаев. Также достижение pCR не коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью.

Таким образом, необходимо более четко определить критерии для назначения НАХТ. Возможно, этими параметрами следует избрать высокую степень злокачественности опухоли (G3), молодой возраст пациентки, носительство мутаций BRCA1/2, гистологический тип опухолевого узла, учитывая изначально разную чувствительность к химиотерапии, уровень Ki67 более 30%. Дополнительным аргументом в пользу сужения группы больных с показаниями к НАХТ может служить положение о том, что при

гормон-положительном HER2-негативном подтипе РМЖ нет необходимости осуществлять выбор постнеоадьювантной терапии, как при тройном негативном и HER2-позитивном типах.

Список литературы / References

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova The state of oncological care for the population of Russia in 2022. – М.: P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMTs of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2022. (In Russ.)
2. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164–72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
3. Zujewski JA, Rubinstein L. CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast cancer: an analysis of available data. *NPJ Breast Cancer*. 2017 Jul 20;3:27. doi: 10.1038/s41523-017-0029-3.
4. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):617–628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
5. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1796–804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595.
6. Boughey JC, McCall LM, Ballman KV et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg*. 2014 Oct;260(4):608–14 discussion 614–6. doi: 10.1097/SLA.0000000000000924.
7. Fayanju M.; Ren, Yi MS; Thomas, Samantha M. MS et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg*. 2018 Oct;268(4):591–601. doi: 10.1097/SLA.0000000000002953.
8. Hayashi N, Takahashi Y, Matsuda N et al. The Prognostic Effect of Changes in Tumor Stage and Nodal Status After Neoadjuvant Chemotherapy in Each Primary Breast Cancer Subtype. *Clin Breast Cancer*. 2018 Apr;18(2): e219–e229. doi: 10.1016/j.clbc.2017.09.013.
9. Hamy AS, Darrigues L, Laas E et al. Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One*. 2020 Jun 24;15(6): e0234191. doi: 10.1371/journal.pone.0234191.
10. Guan D., Jie Q., Wu Y. et al. Real-world data on breast pathologic complete response and disease-free survival after neoadjuvant chemotherapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative breast cancer: a multicenter, retrospective study in China. *World J Surg Oncol* 20, 326 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02787-9>
11. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Дашьян Г. А. и др. Неoadьювантная эндокринотерапия пациентов с эстроген-рецептор положительным раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2018; 17 (3): 11–19. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19
12. Semiglazov V. F., Semiglazov V. V., Dashyan G. A. et al. NEOADJUVANT ENDOCRINE THERAPY FOR PATIENTS WITH ESTROGEN-RECEPTOR-POSITIVE BREAST CANCER. *Siberian journal of oncology*. 2018;17(3):11–19. (In Russ.)
13. Spronk, P.E.R., Volders, J.H., van den Tol, P. et al. 2019. Breast conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy: data from the Dutch breast cancer audit. *Eur. J. Surg. Oncol*. 45, 110–117. doi: 10.1016/j.ejso.2018.09.027.
14. Petruolo O, Sevilmedu V, Montagna G et al. How Often Does Modern Neoadjuvant Chemotherapy Downstage Patients to Breast-Conserving Surgery? *Ann Surg Oncol*. 2021 Jan;28(1):287–294. doi: 10.1245/s10434-020-08593-5.
15. Hage AN, Capriccioso C, Brennan J, Heiden B, Zheutlin A, Sabel MS. Impact of neoadjuvant chemotherapy on surgical outcomes among patients with hormone receptor positive breast cancer. *J Surg Oncol*. 2017 Nov;116(6):665–670. doi: 10.1002/jso.24721.
16. Prakash I, Neely NB, Thomas SM et al. Utilization of neoadjuvant chemotherapy in high-risk, node-negative early breast cancer. *Cancer Med*. 2022 Feb;11(4):1099–1108. doi: 10.1002/cam4.4517.
17. Hosseini-Mellner S, Wickberg Å, Karakatsanis A et al. Impact of neoadjuvant compared to adjuvant chemotherapy on prognosis in patients with hormone-receptor positive / HER2-negative breast cancer: A propensity score matching population-based study. *Breast*. 2024 Aug; 76: 103741. doi: 10.1016/j.breast.2024.103741
18. Esgueva A, Siso C, Espinosa-Bravo M, et al. Leveraging the increased rates of pathologic complete response after neoadjuvant treatment in breast cancer to de-escalate surgical treatments. *J Surg Oncol*. 2020;1–9. <https://doi.org/10.1002/jso.26236>
19. Aktas A, Gunay-Gurleyik M, Aker F et al. Does neoadjuvant chemotherapy provide any benefit for surgical de-escalation in luminal B, HER2(-) breast cancers? *Cir Cir*. 2023;91(2):186–194. English. doi: 10.24875/CIRU.22000277.
20. Bus R, Sestak I, Kronenwett R, Ferree S et al. Molecular Drivers of Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict, and the Breast Cancer Index: A TransATAC Study. *J Clin Oncol*. 2021 Jan 10;39(2):126–135. doi: 10.1200/JCO.20.00853.
21. McVeigh TP, Kerin MJ. Clinical use of the Oncotype DX genomic test to guide treatment decisions for patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017 May 29; 9: 393–400. doi: 10.2147/BCTT.S109847.
22. Kantor O, Barrera E, Kopkash K et al. Are we Overtreating Hormone Receptor Positive Breast Cancer with Neoadjuvant Chemotherapy? Role of OncotypeDx® for Hormone Receptor Positive Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct;26(10):3232–3239. doi: 10.1245/s10434-019-07555-w.
23. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):476–488. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00007-3.
24. Wang, J., Sang, D., Xu, B et al. 2019. Relationship between Ki67 and the efficacy of neoadjuvant chemotherapy: Clinicopathological characteristics of luminal B breast cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 12(5), 6044–6048.

24. Denkert C, Loibl S, Müller BM et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol*. 2013 Nov;24(11):2786–93. doi: 10.1093/annonc/mdt350.
25. von Minckwitz G, Schmitt WD, Loibl S et al. Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Aug 15;19(16):4521–31. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3628.
26. Sueti A, Yamamoto Y, Hayashi M, Yamamoto S, Inao T, Ibusuki M, et al. 2014. Clinical significance of pretherapeutic Ki67 as a predictive parameter for response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer; is it equally useful across tumor subtypes? *Surgery* 155, 927–935. doi: 10.1016/j.surg.2014.01.009.

Вклад авторов. Занозина Екатерина Алексеевна: сбор и обработка материалов, написание текста; Зикиряходжаев Азизжон Дильшодович: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста; Болотина Лариса Владимировна: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста; Рассказова Елена Александровна: редактирование окончательного варианта статьи с критическим пересмотром и внесением ценного интеллектуального содержания;

Максимов Кирилл Владимирович: редактирование окончательного варианта статьи с критическим пересмотром и внесением ценного интеллектуального содержания; Сипки Вячеслав Нодарович: редактирование окончательного варианта статьи с критическим пересмотром и внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contribution. Ekaterina A. Zanozina: collection and processing of materials, writing of the text; Azizjon D. Zikiryakhodjaev: development of the concept and design of the study, editing of the text; Larisa V. Bolotina: development of the concept and design of the study, editing of the text; Elena A. Rasskazova: editing of the final version of the article with critical revision and introduction of valuable intellectual content; Kirill V. Maksimov: editing of the final version of the article with critical revision and introduction of valuable intellectual content; Vyacheslav N. Sipki: editing of the final version of the article with critical revision and introduction of valuable intellectual content.

Статья поступила / Received 28.05.24
Получена после рецензирования / Revised 01.11.24
Принята в печать / Accepted 04.11.24

Сведения об авторах

Занозина Екатерина Алексеевна, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹. E-mail: zanozinaekaterina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2050-142X

Зикиряходжаев Азизжон Дильшодович, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины², профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики³. E-mail: azizz@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7141-2502

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., доцент РАН, заведующая отделением химиотерапии¹. E-mail: lbolotina@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4879-2687

Рассказова Елена Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹. E-mail: rasskaz2@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0307-8252

Максимов Кирилл Владимирович, младший научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹. E-mail: maksimov-kv@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8783-9738

Сипки Вячеслав Нодарович, аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹. E-mail: sipki1994@mail.ru. ORCID: 0009-0007-6233-5024

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва
³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва

Автор для переписки: Занозина Екатерина Алексеевна. E-mail: zanozinaekaterina@gmail.com

Для цитирования: Занозина Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Болотина Л.В., Рассказова Е.А., Максимов К.В., Сипки В.Н. Возможность органосохраняющей операции после неoadьювантной химиотерапии у больных гормоно-положительным HER2-негативным раком молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2024; (32): 29–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-29-34>

About authors

Zanozina Ekaterina A., postgraduate student at Dept of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of Breast and Skin¹. E-mail: zanozinaekaterina@gmail.com. ORCID 0000-0003-2050-142X

Zikiryakhodzaev Aziz D., DM Sci (habil.), head of Dept of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of Breast and Skin¹, associate professor at Dept of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery², professor at Dept of Oncology and Radiology³. E-mail: azizz@mail.ru. ORCID 0000-0001-7141-2502

Bolotina Larisa V., DM Sci (habil.), head of Chemotherapy Dept¹. E-mail: lbolotina@yandex.ru. ORCID 0000-0003-4879-2687

Rasskazova Elena V., PhD Med, researcher at Dept of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of Breast and Skin¹. E-mail: rasskaz2@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0307-8252

Maksimov Kirill V., junior researcher, at Dept of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of Breast and Skin¹. E-mail: maksimov-kv@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8783-9738

Sipki Vyacheslav N., postgraduate student at Dept of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of Breast and Skin¹. E-mail: sipki1994@mail.ru. ORCID: 0009-0007-6233-5024

¹National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia
²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
³Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Corresponding author: Zanozina Ekaterina A., zanozinaekaterina@gmail.com

For citation: Zanozina E. A., Zikiryakhodzaev A. D., Bolotina L. V., Rasskazova E. A., K. V. Maksimov, Sipki V. N. Possibility of breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with hormone-positive, HER2-negative breast cancer. *Medical alphabet*. 2024; (32): 29–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-29-34>



DOI: 10.33667/2078-5631-2024-32-34-39

Неoadьювантная химиотерапия и гормонотерапия при местно-распространенном люминальном HER2-негативном раке молочной железы

Я. И. Кочеткова^{1,2}, М. А. Фролова¹, М. Б. Стенина¹, Д. И. Дружинина¹, Т. А. Титова¹, Я. А. Жуликов¹, А. В. Петровский¹, Я. В. Вишневецкая¹, А. А. Румянцев¹

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

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Лечение местно-распространенного рака молочной железы (PMЖ) должно начинаться с лекарственной терапии для достижения возможности выполнения хирургического вмешательства. При люминальном HER2-негативном PMЖ возможны 2 варианта неoadьювантной лекарственной терапии – химиотерапия и гормонотерапия. На сегодняшний день нет четких критериев для выбора наиболее оптимального варианта лечения для конкретного больного.

Цель. Оценить эффективность неoadьювантной гормонотерапии (НГТ) и химиотерапии (НХТ) для пациентов с промежуточной ожидаемой гормоночувствительностью (высокие уровни РЭ/РП и Ki67>30% или низкие уровни РЭ/РП и Ki67<30%)

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 75 пациенток в пре- и постменопаузе с местно-распространенными стадиями гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы, которые в предоперационном периоде получали НГТ (тамоксифен/ингибиторы ароматазы) или ХХТ (4 курса АС и 4 курса таксанов). Первичной конечной точкой являлось снижение уровня Ki67 на 50% и более.

Результаты. В группу НГТ включены 39 больных, в группу ХХТ – 36 больных. С учетом различий в характеристиках больных между группами для корректного сравнения проведена псевдорандомизация (propensity matching analysis), после чего в каждой группе осталось по 23 больных. Операбельного состояния удалось достичь у 87% больных в группе НГТ и 91,3% в группе ХХТ ($p=0,25$). Снижение Ki67 на 50% и более в группе НГТ отмечено в 47,1% случаев, а в группе ХХТ – в 57,1% ($p=0,284$), а снижение до $<10\%$ – в 42,9% и 35,3% случаев соответственно ($p=0,66$). Частота достижения полной патоморфологической регрессии (пПР) составила 10% при проведении НГТ и 14,3% при проведении ХХТ. 4-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) при медиане наблюдения 46 месяцев в группе НГТ составила 89,1%, в группе ХХТ – 84,8% ($p=0,693$).

Выводы. Неoadъювантная химиотерапия и гормонотерапия демонстрируют схожую эффективность у больных с промежуточной гормоночувствительностью в отношении частоты значимого снижения Ki67, достижения пПР, показателям БРВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: местно-распространенный люминальный HER2-негативный рак молочной железы, неoadъювантная гормонотерапия, неoadъювантная химиотерапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neoadjuvant chemotherapy and hormonal therapy for locally advanced luminal HER2-negative breast cancer

Y. I. Kochetkova^{1,2}, M. A. Frolova¹, M. B. Stenina¹, D. I. Druzhinina¹, T. A. Titova¹, Y. A. Zhulikov¹, A. V. Petrovsky¹, Y. V. Vishnevskaya¹, A. A. Rumyantsev¹

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

²Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Treatment of locally advanced breast cancer (BC) should start with systemic therapy to achieve the possibility of surgical intervention. In luminal HER2-negative BC, 2 options for neoadjuvant systemic therapy are possible – chemotherapy and hormonal therapy. To date, there are no clear criteria for choosing the most optimal treatment option for a particular patient.

Objective. To evaluate the efficacy of neoadjuvant hormone therapy (NHT) and chemotherapy (NCT) for patients with intermediate expected hormone sensitivity (high levels of ER/RP and Ki67 $>30\%$ or low levels of ER/RP and Ki67 $<30\%$)

Materials and methods. The study involved 75 pre- and postmenopausal patients with locally advanced luminal HER2-negative breast cancer who received NHT (tamoxifen/aromatase inhibitors) or NCT (4 cycles of AC and taxanes) in the preoperative period. The primary endpoint was a decrease in Ki67 levels by 50% or more.

Results. The NCT group included 39 patients, the NHT group – 36 patients. Taking into account differences in patient characteristics between the groups, pseudorandomization (propensity matching analysis) was performed for correct comparison, after which 23 patients remained in each group. Operability was achieved in 87% of patients in the NHT group and 91.3% in the NCT group ($p = 0.25$). A decrease in Ki67 by 50% or more was noted in 47.1% of cases in the NHT group and in 57.1% in the NCT group ($p = 0.284$), and a decrease to $<10\%$ – in 42.9% and 35.3% of cases, respectively ($p = 0.66$). The frequency of achieving complete pathomorphological regression (pCR) was 10% with NHT and 14.3% with NCT. The 4-year disease-free survival (DFS) with a median follow-up of 46 months in the NHT group was 89.1%, in the NCT group – 84.8% ($p = 0.693$).

Conclusions. Neoadjuvant chemotherapy and hormonal therapy demonstrate similar efficacy in patients with intermediate hormone sensitivity in terms of the frequency of significant decrease in Ki67, achievement of pCR, DFS rates.

KEYWORDS: locally advanced luminal HER2-negative breast cancer, neoadjuvant hormonal therapy, neoadjuvant chemotherapy.

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

Введение

Местно-распространенный первично неоперабельный РМЖ требует проведения неoadъювантной системной терапии для перевода опухоли в операбельное состояние и последующего выполнения хирургического вмешательства. Согласно современным рекомендациям при местно-распространенном люминальном HER2 негативном РМЖ может использоваться неoadъювантная химиотерапия (НХТ) и неoadъювантная гормонотерапия (НГТ) у больных в менопаузе. Надо отметить, что чаще всего в клинической практике используется НХТ, в то время как НГТ применяется в основном у пожилых пациентов или у пациентов с выраженной сопутствующей патологией. Однако, с учетом выраженной гетерогенности люминального подтипа, представляется логичным, что ряд больных, имеющих высокие уровни экспрессии РЭ и РП, низкую степень злокачественности и низкий Ki67 (люминальный А подтип), могут иметь преимущества при назначении НГТ, в то время как больным с люминальным В подтипом требуется назначение химиотерапии. К сожалению, в настоящий момент не существует четкого понимания, каким больным требуется назначение НХТ, а каким НГТ.

Несмотря на то, что проведено уже немало исследований по сравнению НХТ и НГТ (табл. 1), большинство из них в качестве конечных точек использовали частоту объективных ответов (ЧОО), частоту выполнения органосохраняющих операций (ОСО), но не показатели выживаемости, что, безусловно, представляет наибольший интерес.

Так, в исследование Семиглазова В.Ф. и соавт. было включено 239 больных гормонозависимым РМЖ (Т2N1–2, Т3N0–1, Т4N0M0). Пациенты были рандомизированы на получение НГТ (анастрозол 1 мг/день или эксеместан 25 мг/день в течение 3 мес, 121 больная) или НХТ (доксорубин 60 мг/м, паклитаксел 200 мг/м, 4 цикла с перерывом в 3 нед, 118 больных). Органосохраняющие операции выполнены 33% больных из группы эндокринотерапии и 23,9% больных, получавших химиотерапию ($p=0,058$) Исследование показало тенденцию к улучшению показателей 10-летней безрецидивной выживаемости при люминальном А подтипе РМЖ у больных, получавших эндокринотерапию, в сравнении с химиотерапией (72,8% против 53,9%, $p=0,062$). Не выявлено достоверных отличий в БРВ в группе с люминальным В подтипом (41% против 40%) [1].

Таблица 1
Клинические исследования по сравнению НГТ и НХТ

Исследуемая популяция	Количество пациентов, абс. число	Сравнение режимов	Основные конечные точки и преимущество метода
Семиглазов В.Ф. и соавт. [1]			
РЭ+ РМЖ (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0), менопауза	НГТ: 121 НХТ: 118	НГТ (Анастрозол/ экзестаместан), 3 мес vs НХТ (доксорубин 60 мг/м, паклитаксел 200 мг/м) 4 курса	Частота ОСО: 33% vs 23,9%, p=0,058 10-летняя ОВ: 72,8% против 53,9%, p=0,062
GEICAM/2006-03 [2]			
РЭ+ РМЖ, менопауза, пременопауза	НГТ: 47 НХТ: 48	НГТ (Экзаместан ± гозерелин), 3 мес vs (АС 4 курса, Доцетаксел 4 курса)	ЧОО: 48% vs 66%, p = 0,08
NEOCENT [3]			
РЭ+ РМЖ, менопауза	НГТ: 22 НХТ: 22	НГТ (Летрозол), 18–23 недели vs НХТ (FEC), 6 циклов	ЧОО (общий + частичный): 12/22 (95% ДИ 32,2–75,6) vs 13/22 (95% ДИ 36,4–79,3)

Исследование GEICAM/2006–03 II фазы, в котором приняли участие 95 больных люминальным РМЖ, получивших химиотерапию или экзестаместан перед операцией [2]. Пациенты были рандомизированы для получения четырех циклов эпирубицина и циклофосфида (ЕС), за которыми следовали четыре цикла доцетаксела или экзестаместан (плюс гозерелин у пациенток в пременопаузе) в течение 24 недель. Главной конечной точкой стал клинический ответ, оцененный с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) молочных желез. Результаты показали, что ЧОО была несколько выше у пациентов, получавших химиотерапию, по сравнению с пациентами, получавшими экзестаместан (66% против 48%; p=0,08). Эта разница была статистически значима только у женщин в пременопаузе (n=24) (75% против 44%, p=0,03). При этом ЧОО при высоком уровне Ki67 (>10%) была выше в группе химиотерапии (p=0,07), а при низком значении Ki67 (<10%) не различалась между группами (p=0,7).

В исследование NEOCENT были включены женщины (n=44) с операбельным (опухолевый узел в МЖ или в л/у ≥20 мм по данным маммографии и УЗИ) люминальным РМЖ в менопаузе [3]. Пациенты были рандомизированы (1:1) для получения либо химиотерапии по схеме FEC 6 циклов (5-фторурацил 500 мг/м², эпирубицин 100 мг/м², циклофосфид 500 мг/м², курс каждые 3 недели), либо гормонотерапии: летрозол 2,5 мг в сутки в течение 18–23 недель. Объективный ответ (полный + частичный, оцененный радиологическими методами) был одинаковым между группами лечения: у 12/22 пациентов в группе химиотерапии (95% ДИ 32,2–75,6) по сравнению с 13/22 (95% ДИ 36,4–79,3) пациентами, получавшими летрозол.

Эти данные были подтверждены в метаанализе, включившем 20 исследований и 3490 пациентов, который не выявил значительных различий между НГТ и НХТ с точки зрения частоты клинического ответа (p=0,85), частоты радиологического ответа (p=0,12) и частоты выполнения ОСО (p=0,07). При этом отмечена более выраженная токсичность у пациентов, получавших НХТ [4].

Таким образом, очевидно, что, по крайней мере, у части больных, НГТ может быть не менее эффективна по сравнению с НХТ, однако требуются исследования по сравнению отдаленных результатов лечения. Кроме того, требуется дифференцированный подход к назначению этих вариантов лечения с учетом характеристик болезни и потенциальной гормоночувствительности. И такие исследования уже начали проводиться. Так, в исследовании Bear et al, 2017, больные

с местно-распространенным люминальным РМЖ получали неоадьювантную терапию в зависимости от риска рецидива (RS), определенного с использованием генетического теста Oncotype DX [5]. При RS <11 больные получали НГТ (группа А, n=12); при RS >26 – НХТ (группа D, n=14), а пациентки с RS в диапазоне 11–25 были рандомизированы на получение НГТ (группа В, n=18) или НХТ (группа С, n=11). В группе А частота объективных ответов составила 83,3% (полных 8,3%, частичных – 75%), в группе D – 92,9% (полных 28,6%, частичных – 64,3%), в группе В – 50% (полных 22,2%, частичных – 27,8%), в группе С – 72,7 (полных 36,4%, частичных – 36,4%, p=0,0490). Частота пПР в первичной опухоли в группе А составила 8,3%, в группе В – 6,0%, в группе С – 0%, в группе D – 21,4%. Частота выполнения ОСО в группе А составила 75,0%, в группе В – 72,2%, в группе С – 63,6%, в группе D – 57,1%. Авторы делают вывод, что для пациенток с низким RS (25 и менее) НГТ является предпочтительной опцией лечения, однако требуется проведение исследований с большим числом участников.

В нашей статье Кочетковой Я. И. с соавт., 2024, мы анонсировали исследование, в котором больные местно-распространенным люминальным HER2-негативным РМЖ (стадии T2–4N2–3M0) получали неоадьювантную терапию в зависимости от степени злокачественности (G), уровня экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП), Ki67 и, как следствие, потенциальной гормоно- и химиочувствительности [6]. В первую группу вошли больные с высоким уровнем экспрессии РЭ и РП (7–8 баллов по Allred) и низким уровнем Ki67 (<30%); все они получали НГТ. В третью группу были включены больные с низким уровнем рецепторов (РЭ и/или РП ≤6 баллов) и высоким Ki67 ≥30% или с G3 и любым уровнем рецепторов и Ki67; в этой группе все больные получали НХТ. Вторую группу составили больные, не подходящие под критерии первой и третьей групп (РЭ и РП 7–8 баллов и Ki67 ≥30% или РЭ и/или РП ≤6 баллов и Ki67 <30%). Больные второй группы получали либо НГТ либо НХТ. В данной статье мы освещаем результаты лечения больных второй группы.

Материалы и методы

В наше исследование, проведенное на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, были включены 75 больных, получавших лечение в период с 2008 по 2023 гг. с местно-распространенным гормонозависимым HER2-негативным РМЖ (стадии T2–4N2–3M0). Больные имели опухоли с высоким

уровнем экспрессией РЭ и РП (7–8 баллов) и индексом пролиферации Ki67 > 30% или низким уровнем экспрессии РЭ и РП (≤ 6 баллов) и Ki67 ≤ 30%. Основной конечной точкой исследования являлось снижение индекса Ki67 на ≥ 50%. Включенные пациенты получали либо НГТ (n=39) либо НХТ (n=36). При НГТ пациенты в менопаузе получали ингибиторы ароматазы, в пременопаузе тамоксифен (± гозерелин). В случае положительного ответа на гормонотерапию при оценке эффекта через 2 мес., лечение было продолжено до достижения операбельного состояния (4–8 месяцев). В группе НХТ проводилось лечение по схеме 4 цикла АС (доскорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) 1 раз в 3 нед. с последующими 4 циклами доцетаксела 75 мг/м² 1 раз в 3 нед. или 12 еженедельными введениями паклитаксела 80 мг/м².

На этапе скрининга проводилось полное клинико-лабораторное обследование, целью которого было уточнение степени распространения болезни, а также оценка функционального статуса внутренних органов. Для этого после общего осмотра и физикального обследования выполнялись маммография совместно с УЗИ молочных желез и регионарных зон, УЗИ или КТ органов брюшной полости и малого таза, рентгенография или КТ органов грудной клетки, скинтиграфия костей (при наличии в них очагов повышенного накопления радиофармпрепарата – рентгенография этих участков скелета). До начала терапии выполнялась core-биопсия опухоли молочной железы для гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований. При гистологическом исследовании определялся гистологический подтип опухоли, степень злокачественности. Перечень ИГХ показателей включал определение РЭ, РП, HER2 и Ki67. Оценка рецепторного статуса проведена по методу Allred. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

Медиана возраста в группе НГТ составила 62 года (41–78), в группе НХТ – 56 лет (40–69). В группе НГТ большую часть составили пациенты в менопаузе – 30/39 (76,9%). В группе НХТ распределение было одинаковым, менопауза – у 19/36 (52,8%), пременопауза – у 17/36 (47,2%).

Большинство пациентов в обеих группах имели III–IV стадии опухолевого процесса, в группе НГТ – 35/39 (89,7%), в группе НХТ – 27/36 (75%). При этом клиническая стадия T4 в группе НГТ была установлена у 35/39 (89,8%) пациентов, в группе НХТ у 20/36 (55,6%). Поражение лимфатических узлов в группе НГТ имело у 24/39 (61,6%) больных, в группе НХТ – в 100% случаев. Степень злокачественности опухоли в 100% случаев была низкой или умеренной. Медиана Ki67 в группе НГТ составила 30% (4–90), в группе НХТ 50% (15–90).

Результаты

Из 75 включенных в исследование больных удалось перевести в операбельное состояние 35/39 (89,7%) в группе НГТ и 34/36 (94,4%) в группе НХТ. Пациенты, у которых не удалось достичь операбельного состояния, были переведены на альтернативный вариант лечения (ГТ/ХТ) с последующим выполнением хирургического лечения. В итоге, все больные были прооперированы.

В обеих группах отмечено достоверное снижение уровня Ki67 после проведения неoadьювантной терапии. Уровень Ki67 в резидуальной опухоли определен

Таблица 2
Характеристика больных групп НГТ и НХТ

	НГТ, n=39	НХТ, n=36
Возраст, медиана	62 (41–78)	56 (40–69)
Менопауза	30 (76,9%)	19 (52,8%)
Пременопауза	9 (23,1%)	17 (47,2%)
Стадия		
IIВ	2 (5,1%)	0
IIIА	2 (5,1%)	9 (25,0%)
IIIВ	30 (76,9%)	11 (30,6%)
IIIС	5 (12,9%)	16 (44,4%)
Стадия, критерий T		
0–1	0	3 (8,4%)
2	2 (5,1%)	7 (19,4%)
3	2 (5,1%)	6 (16,7%)
4	35 (89,8%)	20 (55,6%)
Стадия, критерий N		
0	15 (38,4%)	0
1	10 (25,6%)	14 (38,9%)
2	9 (23,1%)	6 (16,7%)
3	5 (12,9%)	16 (44,8%)
Степень злокачественности (G)		
1	3 (7,7%)	0
2	36 (92,3%)	36 (100,0%)
Ki67, медиана, %	30 (4–90)	50 (15–90)
РЭ, баллы		
7–8	37 (94,9%)	36 (100,0%)
≤6	2 (5,1%)	0
РП, баллы		
0	3 (7,7%)	3 (8,3%)
3–4	5 (12,9%)	2 (5,6%)
5–6	11 (28,1%)	6 (16,7%)
7–8	20 (51,3%)	25 (69,4%)

Таблица 3
Характеристика резидуальной опухоли в зависимости от варианта неoadьювантной терапии

	НГТ, n=35 ¹	НХТ, n=34 ¹
Ki67, мед., %	15 (3–48)	20 (1–60)
Снижение Ki67 до <10%²	12/28 (42,9%)	10/26 (38,5%)
Снижение Ki67 на ≥50%	15/31 (48,4%)	8/21 (38,1%)
RCB 0 (nПР)	2 (5,7%)	5 (14,7%)
I	1 (2,9%)	2 (5,9%)
II	20 (57,1%)	16 (47,1%)
III	12 (34,3%)	10 (29,4%)

Примечания: ¹ – исключены больные, переведенные на альтернативный вариант лечения; ² – включены больные с исходным уровнем Ki67 > 10% и с nПР

у 31 больной, получавшей только НГТ и у 21 больной, получавшей только НХТ. Медиана Ki67 в резидуальной опухоли в группе НГТ составила 15% (3–48), при этом снижение до менее 10% наблюдалось у 12/28 пациентов (42,9%), а снижение на 50% и более отмечено у 15/31 (48,4%). В группе НХТ медиана Ki67 составила 20% (1–60), снижение данного показателя до менее 10% наблюдалось у 10/26 (38,5%), снижение на 50% и более – у 8/21 (38,1%) (табл. 3). Оценка степени патоморфологической регрессии производилась по системе RCB. Полный патоморфологический регресс был отмечен в 5,7% случаев (2/35) при проведении НГТ и в 14,7% случаев (5/34) при проведении НХТ (табл. 3).

Адьювантная химиотерапия в группе НГТ проведена 14 из 35 пациентов (40,0%). Режимы адьювантной ХТ: 4 курса АС – 1/14, 4 курса ТС – 9/14, 4 курса АС + 4 курса таксанов – 4/14. При этом адьювантная ХТ чаще проводилась у пациентов с большим поражением л/у – pN2–3 (70% случаев), в случае RCB-III (100% случаев).

При медиане времени наблюдения в 46 месяцев (7–89) прогрессирование в виде отдаленных метастазов зарегистрировано в группе НГТ у 6/39 (15,4%) пациентов. При этом трое больных получили только НГТ, еще трое получили на предоперационном этапе и НГТ, и НХТ. В группе НХТ прогрессирование отмечено у 9/36 (25%) больных, все

Таблица 4
Характеристика больных групп НГТ и НХТ после псевдорандомизации

	НГТ, n=23	НХТ, n=23	P-value
Менопауза	17 (73,9%)	14 (60,9%)	p=0,53
Пременопауза	6 (26,1%)	9 (39,1%)	
Стадия			p=0,25
IIВ	2 (8,7%)	0	
IIIА	2 (8,7%)	5 (21,7%)	
IIIВ	14 (60,9%)	11 (47,8%)	
IIIС	5 (21,7%)	7 (30,4%)	
Стадия, критерий Т			p=0,342
2	2 (8,7%)	3 (13,0%)	
3	2 (8,7%)	3 (13,0%)	
4	19 (82,6%)	17 (73,9%)	
Стадия, критерий N			p=0,784
0–1	14 (60,8%)	12 (52,2%)	
2	5 (21,7%)	7 (30,4%)	
3	4 (17,4%)	4 (17,4%)	
Степень злокачественности (G)			
2	23 (100,0%)	23 (100,0%)	
Ki67			p=1,0
До 30%	7 (30,4)	6 (26,1%)	
Более 30%	16 (69,6%)	17 (73,9%)	
РЭ, баллы			p=0,149
5–6	2 (8,7%)	0	
7–8	21 (91,3%)	23 (100,0%)	
РП, баллы			p=0,261
0	3 (13,0%)	2 (8,7%)	
5–6	4 (17,4%)	4 (17,4%)	
7–8	16 (69,6%)	17 (73,9%)	

Таблица 5
Характеристика резидуальной опухоли в зависимости от неадекватной терапии в сбалансированных группах

	НГТ, n=20 ¹	НХТ, n=21 ¹	P-value
Ki67, мед. %	14% (4–48)	22% (1–60)	p=0,005
Снижение Ki67 до <10%²	4/12 (33,3%)	3/14 (21,4%)	p=0,66
Снижение Ki67 на ≥50%	8/17 (47,1%)	8/14 (57,1%)	p=0,284
RCB 0 (нПР)	2 (10,0%)	3 (14,3%)	p=0,876
I	1 (5,0%)	1 (4,8%)	
II	12 (60,0%)	10 (47,6%)	
III	5 (25,0%)	7 (33,3%)	

Примечания. ¹ – исключены больные, переведенные на НХТ/НГТ; ² – включены больные с исходным уровнем Ki67>10% и с нПР.

ВБП для сбалансированных групп пациентов

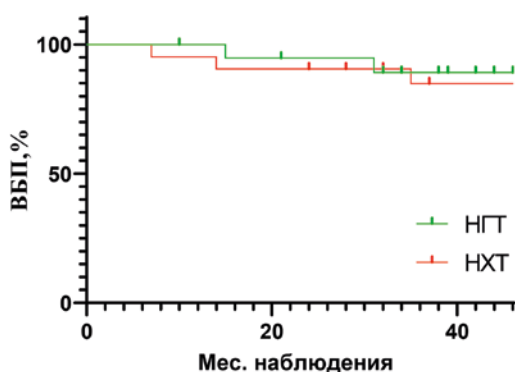


Рисунок. ВБП для НГТ и НХТ (после псевдорандомизации)

эти пациенты получали только НХТ. Местных рецидивов ни в одной группе зарегистрировано не было. 4-х летняя БРВ для группы НГТ составила 86,4%, для НХТ – 73,6%.

При многофакторном анализе в каждой из групп с оценкой исходных клинико-морфологических показателей (возраст, менопаузальный статус, стадия, степень злокачественности), характеристик резидуальной опухоли (класс RCB, pT, pN, уровень экспрессии РЭ, РП и снижение индекса Ki57 на 50% и более, Ki67 менее 10% в резидуальной опухоли), не было выявлено факторов, имеющих независимое предиктивное влияние на риск прогрессирования.

Для корректного сравнения между собой групп НГТ и НХТ нами была проведена псевдорандомизация (propensity matching analysis) по основным клинико-морфологическим характеристикам (менструальный статус, cT, cN, стадия, уровень экспрессии РЭ и РП, уровень Ki67). После проведения псевдорандомизации в группы НГТ и НХТ было включено по 23 пациента. Характеристика больных представлена в таблице 4.

Из 46 больных операбельного состояния достигли 20/23 (87,0%) в группе НГТ и 21/23 (91,3%) в группе НХТ (p=0,25). Пациенты, которые не достигли операбельного состояния переведены на химиотерапию (3/23–13,0%) или гормонотерапию (2/23–8,7%) соответственно, с последующим выполнением хирургического вмешательства.

Медиана Ki67 в резидуальной опухоли в группе НГТ составила 14% (4–48), в группе НХТ – 22% (1–60). Уровень Ki67 в резидуальной опухоли определен у 17 больных, получавших только НГТ и у 14 больных, получавших только НХТ. Снижение Ki67 на ≥50% в группе НГТ удалось достичь в 47,1% (8/17) случаев, и в 57,1% (8/14) случаев в группе НХТ, а снижение до <10% – у 42,9% и 35,3% соответственно. Частота пПР составила 10% в группе НГТ и 14,3% в группе НХТ (табл. 5). Адекватную химиотерапию получили 8/20 (40%) больных из группы НГТ.

Медиана времени наблюдения составила 46 месяцев (7–84). Прогрессирование отмечено в группе НГТ у 2/20 (10%) больных и в группе НХТ у 3/20 (15%). 4-х летняя ВБП для группы НГТ составила 89,1%, для НХТ – 84,8% (p=0,692) (рис.).

Обсуждение

Проанализированы результаты проведения НГТ и НХТ при местнораспространенном люминальном РМЖ у больных с промежуточной гормоночувствительностью (высокие РЭ и РП и высокий Ki67 или низкие РЭ и РП и низкий Ki67). Большинство больных в обеих группах лечения имели выраженную распространенность опухолевого процесса (ШВ-ШС стадии). Несмотря на это в операбельное состояние удалось перевести 89,7% пациентов в группе НГТ и 94,4% в группе НХТ. Частота достижения пПР была выше в группе химиотерапии, 14,7% против 5,7% соответственно. Однако известно, что при люминальном HER2-негативном РМЖ достижение pCR не коррелирует с выживаемостью в отличие от таких подтипов РМЖ, как тройной негативный и HER2-позитивный. Так, в исследование Namu et al. были включены 717 больных различными подтипами РМЖ T1–3N0–3M0 стадий, получавших НХТ (в 80% случаев это были последовательные антрациклин-таксан содержащие режимы) [9].

Люминальными считались опухоли с экспрессией РЭ и/или РП 10% и более. Было показано, что достижение пПР коррелирует с выживаемостью при тройном негативном и HER2-позитивных подтипах, но не при люминальном. Поэтому при люминальном РМЖ продолжается поиск других маркеров, которые будут более четко отражать чувствительность к тому или иному варианту терапии и влиять на отдаленные результаты лечения. Одним из таких показателей может служить динамика Ki67 в процессе терапии. В нашем исследовании в обеих группах отмечено достоверное снижения уровня Ki67 после проведения неoadъювантного лечения. Снижение данного показателя до <10% отмечено у 42,9% больных в группе НГТ и у 38,5% в группе НХТ, а снижение на 50% и более – у 48,4% и 38,1% соответственно. При медиане времени наблюдения 46 месяцев (7–89) 4-летняя БРВ для группы НГТ составила 86,4%, для группы НХТ – 73,6%.

С учетом достоверных различий по некоторым клинико-морфологическим характеристикам между исходными группами, нами была проведена псевдорандомизация для корректного сравнения групп. Пациенты, получившие НГТ (n=23) и НХТ (n=23) были сбалансированы по менопаузальному статусу, уровню Ki67, рецепторному статусу и стадии опухолевого процесса. Из 46 больных операбельного состояния достигли 87,0% в группе НГТ и 91,3% в группе НХТ (p=0,25). Для сбалансированных групп пПР удалось достичь в 10,0% случаев в группе НГТ и в 14,3% в группе НХТ (p=0,876). Также не было получено различий между группами в снижении Ki67 до <10% и снижении на 50% и более. Не было выявлено различий между группами НГТ и НХТ в отношении 4-х летней БРВ, которая составила 89,1% и 84,8% соответственно. Важно отметить, что только 40% больных в группе НХТ получили адъювантную химиотерапию, то есть у ряда больных можно отказаться от токсичной химиотерапии в пользу одной только гормонотерапии без ущерба для выживаемости. При многофакторном анализе не было выявлено показателей, оказывающих независимое предиктивное влияние на риск прогрессирования. Требуются дальнейшие исследования.

Заключение

Наше исследование демонстрирует схожую эффективность НГТ и НХТ при местно-распространенном люминальном HER2-негативном РМЖ с промежуточной ожидаемой гормоночувствительностью. Требуется дальнейший поиск предикторов эффективности различных вариантов неoadъювантной терапии, проведение более масштабных исследований, особенно у больных в пременопаузе.

Список литературы / References

1. Семилгазова, И.В., Поддубная, И.В. Неoadъювантная эндокринная терапия пациентов с эстроген-рецептор-положительным раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17(3): 11–19. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19>
2. Alba, E., Calvo, L., et al. Neoadjuvant chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) in luminal breast cancer patients: Results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Annals of Oncology*. 2012 Dec; 23(12): 3069–3074. <https://doi.org/10.1093/annonc/nds132>
3. Palmieri, C., Cleator, S., et al. NEOCENT: A randomized feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014 Dec; 148(3): 581–590. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3183-4>
4. Spring, L., Gupta, A., Reynolds, K.L., et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2016 Nov 1; 2(11): 1477–1486. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1897>
5. Wright, J.L., Saigal, K., Reis, I.M., et al. Locoregional and Overall Recurrence After Neoadjuvant Endocrine Therapy vs Chemotherapy in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor+HER2- Breast Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 2017 Oct; 40(5): 490–497. <https://doi.org/10.1097/JCO.000000000000194>
6. Bear, H.D., Wan, W., et al. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. *Journal of Surgical Oncology*. 2017; 115(8): 917–923. <https://doi.org/10.1002/jso.24610>
7. Кочеткова Я.И., Стенина М.Б., Петровский А.В., Титова Т.А., Вишневецкая Я.В., Фролова М.А. Применение неoadъювантной гормональной терапии при местно-распространенном люминальном раке молочной железы. *Практическая онкология*. 2024; 25(2). <https://www.doi.org/10.31917/2502136>
Kochetkova Y.I., Stenina M.B., Petrovsky A.V., Titova T.A., Vishnevskaya Y.V., Frolova M.A. Application of neoadjuvant hormonal therapy in locally advanced luminal breast cancer. *Practical Oncology*. 2024; 25(2). <https://www.doi.org/10.31917/2502136>
8. Marmé, F., Lederer, B., Blohmer, J.U., Costa, S.D., Denker, C., Eidmann, H., Gerber, B., Hanusch, C., Hilfrich, J., Huober, J., Jackisch, C., Kümmel, S., Loibl, S., Paepke, S., Untch, M., von Minckwitz, G., Schneeweiss, A. Utility of the CPS+EG staging system in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Cancer*. 2015; 53: 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.022>
9. Dowsett, M., Ebbs, S.R., Dixon, J.M., Skene, A., Griffith, C., Boeddinghaus, I., Salter, J., Detre, S., Hills, M., Ashley, S., Francis, S., Walsh, G., Smith, I.E. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer – a study from the IMPACT trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(14): 2477–2492. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.559>
10. Hamy, A.S., Darrigues, L., Laas, E., De Croze, D., Topciu, L., Lam, G.T., et al. Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *PLOS ONE*. 2020; 15(6): e0234191. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234191>

Статья поступила / Received 26.11.24

Получена после рецензирования / Revised 29.11.24

Принята в печать / Accepted 02.12.24

Сведения об авторах

Кочеткова Ярослава Игоревна, аспирант отделения лекарственной терапии № 2¹, врач-онколог отделения противоопухолевого лекарственного лечения². E-mail: doctorkochetkova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3830-7433

Фролова Мона Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лекарственной терапии № 1¹. E-mail: dfrolova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8149-0085.

Стенина Марина Борисовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лекарственной терапии № 1¹. E-mail: mstenina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5304-9682

Дружинина Диана Ильясовна, врач-онколог отделения лекарственной терапии № 1¹. E-mail: zaripovadiana@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3162-2964

Титова Татьяна Александровна, к.м.н., врач-онколог отделения лекарственной терапии № 1¹. E-mail: tatiana.titova@gmail.ru

Жуликов Ярослав Андреевич, врач-онколог отделения лекарственной терапии № 1¹. E-mail: yarikzhulikov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4108-439X

Петровский Александр Валерьевич, д.м.н., заместитель директора по образовательной деятельности¹, заведующий отделением комбинированного лечения опухолей молочной железы¹. E-mail: alexpetrovsky@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-8057-376X

Вишневецкая Яна Владимировна, к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения¹. ORCID:0000-0002-8057-376X

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 4¹. ORCID: 0000-0002-1882-1195

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

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Автор для переписки: Фролова Мона Александровна. E-mail: dfrolova@yandex.ru

Для цитирования: Кочеткова Я.И., Фролова М.А., Стенина М.Б., Дружинина Д.И., Титова Т.А., Жуликов Я.А., Петровский А.В., Вишневецкая Я.В., Румянцев А.А. Неoadъювантная химиотерапия и гормонотерапия при местно-распространенном люминальном HER2-негативном раке молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2024; (32): 34–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-34-39>

About authors

Kochetkova Yaroslava I., post-graduate student at Dept of Chemotherapy No 2¹, oncologist at Dept of Chemotherapy². E-mail: doctorkochetkova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3830-7433

Frolova Mona A., DM Sci (habil.), leading researcher at Dept of Chemotherapy No. 1¹. E-mail: dfrolova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8149-0085.

Stenina Marina B., DM Sci (habil.), leading researcher at Dept of Chemotherapy No. 1¹. E-mail: mstenina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5304-9682

Druzhinina Diana I., oncologist at Dept of Drug Therapy No. 1¹. E-mail: zaripovadiana@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3162-2964

Titova Tatiana A., PhD Med, oncologist at Dept of Drug Therapy No. 1¹. E-mail: tatiana.titova@gmail.ru

Zhulikov Yaroslav A., oncologist at Dept of Drug Therapy No. 1¹. E-mail: yarikzhulikov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4108-439X

Petrovsky Aleksandr V., DM Sci (habil.) deputy director for Educational Activities¹, head of Dept of Combined Treatment of Breast Tumors¹. E-mail: alexpetrovsky@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-8057-376X

Vishnevskaya Yana V., PhD Med, pathologist at Pathological Anatomical Dept¹. ORCID:0000-0002-8057-376X

Rumyantsev Alexey A., PhD Med, oncologist, head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 4¹. ORCID: 0000-0002-1882-1195

¹N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia
²Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author: Frolova Mona A. E-mail: dfrolova@yandex.ru

For citation: Kochetkova Y.I., Frolova M.A., Stenina M.B., Druzhinina D.I., Titova T.A., Zhulikov Y.A., Petrovsky A.V., Vishnevskaya Y.V., Rumyantsev A.A. Neoadjuvant chemotherapy and hormonal therapy for locally advanced luminal HER2-negative breast cancer. *Medical alphabet*. 2024; (32): 34–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-34-39>



Современные подходы к неoadъювантной лекарственной терапии первично операбельного HER2-положительного рака молочной железы

М. С. Рубан, Л. В. Болотина, Ю. Б. Карагодина

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Рак молочной железы в настоящее время занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения во всем мире. Примерно у 15–20% больных РМЖ наблюдается гиперэкспрессия и/или амплификация рецептора эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2), что обуславливает агрессивное биологическое поведение опухоли и сопряжено с плохим прогнозом. Направленные на HER2 таргетные препараты значительно улучшили прогноз пациентов с HER2-положительным раком молочной железы. Начиная с самых ранних стадий (T2 и/или N+) пациентам необходимо проведение неoadъювантной лекарственной терапии, которая позволяет непосредственно оценить эффективность лечения, повышает шансы выполнения органосохраняющей операции, а также помогает адаптировать постнеoadъювантную терапию. Схемы химиотерапии на основе антрациклинов исторически были первым вариантом лечения HER2-положительного РМЖ, поскольку статус HER2 является предиктором эффективности антрациклинов. Однако разработка новых агентов и, как результат, появление новых комбинаций с несколькими анти-HER2-агентами предоставили возможность изучения безантрациклиновых схем, направленных на уменьшение нежелательных явлений и улучшение качества жизни пациентов. Результаты исследования BCIRG-006 по изучению адъювантного применения таких режимов и, позднее, неoadъювантного назначения в протоколе TRAIN-2 ознаменовали поворотный момент в использовании безантрациклиновых схем. Одним из важных открытых вопросов является целесообразность добавления карбоплатина, так как прямые сравнения неантрациклиновых комбинаций с карбоплатином или без него отсутствуют. В настоящее время имеются убедительные доказательства влияния достижения полного патоморфологического ответа (pCR) после неoadъювантного этапа лечения на долгосрочные онкологические результаты. Крайне перспективными являются разработка и валидация возможных биомаркеров, прогнозирующих достижение pCR.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, HER2-положительный, трастузумаб, пертузумаб, полный патоморфологический ответ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current approaches to neoadjuvant drug therapy for primary operable HER2-positive breast cancer

M. S. Ruban, L. V. Bolotina, Y. B. Karagodina

Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

SUMMARY

Breast cancer currently occupies the first place in the structure of cancer morbidity in the female population worldwide. Approximately 15–20% of breast cancer patients have overexpression and/or amplification of human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2), which causes aggressive biological behavior of the tumor and is associated with poor prognosis. Anti-HER2 therapies have significantly improved the prognosis of patients with HER2-positive breast cancer. Starting from the earliest stages (T2 and/or N+), patients should be treated with neoadjuvant drug therapy, which allows direct assessment of treatment efficacy, increases the chances of organ-preserving surgery, and helps to tailor postneoadjuvant therapy. Anthracycline-based chemotherapy regimens have historically been the first treatment option for HER2-positive breast cancer, as HER2 status is a predictor of anthracycline efficacy. However, the development of new agents and the resulting emergence of novel combinations with multiple anti-HER2 agents have provided an opportunity to explore anthracycline-free regimens aimed at reducing adverse events and improving patient quality of life. The results of the BCIRG-006 trial investigating the adjuvant use of such regimens and, later, neoadjuvant assignment in the TRAIN-2 protocol marked a turning point in the use of non-anthracycline regimens. One important open question is the appropriateness of adding carboplatin, as direct comparisons of non-anthracycline combinations with or without carboplatin are lacking. There is now strong evidence of the impact of achieving a complete pathomorphological response (pCR) after the neoadjuvant phase of treatment on long-term oncologic outcomes. The development and validation of possible biomarkers that predict achievement of pCR is extremely promising.

KEY WORDS: breast cancer, HER2-positive, trastuzumab, pertuzumab, pathologic complete response.

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

Введение

Согласно данным статистики рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин во всем мире [1]. Подходы к лечению данного заболевания претерпели значительные изменения за последние 50 лет [2]. Выявление ядерного рецептора эстрогена (РЭ) и разграничение РЭ-

положительных и РЭ-негативных карцином молочной железы в 1970-х годах американским ученым Элвудом Дженсенсом стало важной вехой и началом формирования биологического подхода к созданию терапевтических стратегий терапии опухолей в онкологии, на основе которого возникла и по сей день активно применяемая гормональная терапия [3].

Это развитие продолжилось в 1980-х и 1990-х годах, когда был описан другой важный клеточный фактор – человеческий рецептор эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), что привело к разработке таргетной терапии на основе антител, инициаторами которой стали немецкий биохимик Аксель Ульрих и американский онколог Деннис Слэмон [4]. Установлено, что HER2 принадлежит к семейству трансмембранных тирозинкиназ, кодирующий протоонкоген которого расположен на длинном плече 17 хромосомы [5]. Связывание лиганда возможно только после образования рецептором гетеродимеров с другими HER-рецепторами, и этот процесс регулируется аутофосфорилированием тирозинкиназы HER2 [6]. Сверхэкспрессия данного рецептора, обусловленная увеличением скорости образования гетеродимеров и снижением эндоцитоза, приводит к активации нижележащего пути Ras-МАРК, что способствует усилению процессов клеточного роста и ингибированию проапоптотических факторов в опухолевой клетке, делая ее более биологически агрессивной [3]. Амплификация гена HER2, впервые описанная в клетках РМЖ в 1985 году, ведет к увеличению плотности рецептора на клеточной мембране и, как следствие, усилению сигнального каскада [7]. До начала эры таргетной терапии HER2-позитивный подтип рака молочной железы считался крайне агрессивным и плохо поддавался стандартной химиотерапии. С появлением трастузумаба, первого гуманизированного анти-HER2 моноклонального антитела, произошла настоящая революция в лечении этого заболевания [8]. По мере совершенствования понимания биологии опухоли и роли HER2-зависимого сигнального пути в активности клетки были разработаны различные классы лекарственных препаратов, направленные на данный рецептор, включая другие моноклональные антитела, конъюгаты антитело-лекарственное средство и ингибиторы тирозинкиназ [9,10].

В настоящее время согласно актуальным отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям у пациенток с HER2-позитивным РМЖ, начиная уже с самых ранних стадий (T2 и/или N+), предпочтительно проведение неoadъювантной лекарственной терапии (НАТ) [11]. Подобный подход имеет целый ряд преимуществ: назначение НАТ позволяет в режиме реального времени оценить эффективность лечения, способствует редукции объема хирургического вмешательства и повышает шансы проведения органосохраняющей операции, а также помогает адаптировать постнеoadъювантную терапию [12].

В данной статье мы представляем краткий обзор современных стратегий в отношении неoadъювантной лекарственной терапии первично операбельного HER2-позитивного рака молочной железы.

Таргетная терапия

Трастузумаб представляет собой моноклональное антитело к трансмембранному рецептору HER2, которое связывается с внеклеточным доменом этого рецептора и предотвращает лиганд-независимую HER2-опосредованную активацию сигнального пути [13]. Впервые в 1999 году Baselga и соавт. были представлены результаты исследова-

ния II фазы, демонстрирующие эффективность применения данного препарата в лечении пациенток с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы [14]. В последующем это было подтверждено Slamon и соавт. в ходе крупного рандомизированного исследования III фазы [15]. После первого успешного применения трастузумаба у больных с распространенным HER2-позитивным РМЖ быстро начались клинические испытания препарата в неoadъювантных, а далее адъювантных условиях. В одном из первых рандомизированных исследований эффективности трастузумаба в комбинации с неoadъювантной химиотерапией (НАХТ) на основе антрациклинов и таксанов Buzdar и соавт. сообщили о частоте полного патоморфологического регресса (pCR) в 66% против 25% в группе только химиотерапии (ХТ) [16]. В рандомизированном исследовании III фазы NOAH с участием 235 пациенток с HER2-позитивным местно-распространенным или воспалительным раком молочной железы было продемонстрировано, что добавление трастузумаба к НАХТ с последующей операцией и продолжением введения таргетного агента до года значительно увеличило pCR и показатель бессобытийной выживаемости по сравнению с одной ХТ [17]. Многоцентровое рандомизированное исследование ACOSOG-Z1041 показало сходную частоту pCR у пациенток, получавших предоперационную терапию трастузумабом в сочетании с химиотерапией на основе таксанов и антрациклинов, по сравнению с последовательным подходом, включавшим ХТ на основе антрациклинов, с последующим назначением трастузумаба и паклитаксела [18]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях GeparQuattro и NSABP B-41 [19,20].

Пертузумаб представляет собой моноклональное антитело, связывающее внеклеточный домен II белка HER2, что приводит к предотвращению лиганд-зависимой димеризации HER2-HER3 [21]. В 2004 году Nahta и соавт. сообщили о синергичном взаимодействии трастузумаба и пертузумаба в клеточных линиях HER2-позитивного рака молочной железы. Данная комбинация приводила к индукции запрограммированной гибели клеток [22]. В результате возникла новая парадигма, в которой использование двух разных антител, нацеленных на один и тот же белок – HER2, стало инновационным подходом в лечении больных РМЖ. Первые клинические испытания трастузумаба и пертузумаба (НР) продемонстрировали безопасность и эффективность этой новой комбинации у пациенток с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания, несмотря на предшествующую терапию трастузумабом [23]. Полученные результаты привели к инициации протокола CLEOPATRA, рандомизированного исследования III фазы, в котором комбинация доцетаксел+трастузумаб+пертузумаб (ТНР) была признана в качестве предпочтительной терапии первой линии при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы [24]. Два рандомизированных исследования II фазы, NeoSphere и TRYPHAENA, представили убедительные доказательства существенного улучшения частоты pCR при добавлении пертузумаба к химиотерапии и трастузумабу в неoadъювантном режиме. В протоколе NeoSphere 417 пациенток

Таблица 1
Основные исследования, посвященные неоадьювантной лекарственной терапии HER2-позитивного РМЖ

Исследование	Фаза	Схема НАТ	Показатели выживаемости	Число пациентов	pCR, %
NeoSphere	II	TH	5-летняя БРВ, 81%	107	29
		THP	5-летняя БРВ, 84%	107	46
		TP	5-летняя БРВ, 75%	96	24
		HP	5-летняя БРВ, 80%	107	17
TRYPHAENA	II	FECHP → THP	3-летняя ОВ, 94%	73	62
		FEC → THP	3-летняя ОВ, 94%	75	57
		TCHP	3-летняя ОВ, 93%	77	66
TRAIN-2	III	FEC × 3 → wTCHP × 6	3-летняя ОВ, 98%	211	67
		wTCHP × 9	3-летняя ОВ, 98%	206	68
BERENICE	II	ddAC → wTHP	5-летняя ОВ, 96%	199	62
		FEC → THP	5-летняя ОВ, 94%	201	61
GeparSepto	III	wT + HP → EC + HP	4-летняя ОВ, 87,2%	199	54
		NabTHP → EC + HP	4-летняя ОВ, 89,7%	197	62
ADAPT HER2+/HR-	II	HP	5-летняя ОВ, 94%	92	34
		THP	5-летняя ОВ, 98%	42	90
DAPHNe	I	THP	1-летняя БРВ, 100%	97	57
KRISTINE	III	TCHP	3-летняя БРВ, 85%	219	56
		T-DM1 + P	3-летняя БРВ, 94%	223	44

Сокращения: TH – доцетаксел, трастузумаб; THP – доцетаксел/паклитаксел, трастузумаб, пертузумаб; TP – доцетаксел, пертузумаб; HP – трастузумаб, пертузумаб; FECHP – 5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид, трастузумаб, пертузумаб; FEC – 5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид; TCHP – доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб, пертузумаб; wT – еженедельное введение паклитаксела; ddAC – дозоуплотненный режим доксорубицин, циклофосфамид; EC – эпирубицин, циклофосфамид; NabTHP – наб-паклитаксел, трастузумаб, пертузумаб; T-DM1 – трастузумаб эмтанзин; БРВ – безрецидивная выживаемость; ОВ – общая выживаемость; pCR – частота полного патоморфологического регресса опухоли.

с HER2-положительным раком молочной железы были рандомизированы на четыре группы лечения: доцетаксел и трастузумаб, THP, HP, доцетаксел и пертузумаб. Группа THP продемонстрировала самую высокую частоту pCR – 46% после 12 недель лечения. Все пациентки после операции получали химиотерапию на основе антрациклинов [25]. В исследовании TRYPHAENA 225 пациенток с ранним HER2-положительным раком молочной железы были случайным образом распределены по следующим группам неоадьювантной терапии: 1 группа – 3 курса режима фторурацил+эпирубицин+циклофосфамид (FEC) + HP с последующим THP в объеме 3 курсов, 2 группа – 3 курса FEC с последующими 3 курсами THP, 3 группа – 4-компонентная комбинация доцетаксел+карбоплатин+HP (TCHP) – 6 курсов. Исследование показало, что комбинация HP и XT хорошо переносилась пациентами с низкой частотой развития симптоматической систолической дисфункции левого желудочка. Эффективность всех схем была обнадеживающей (pCR 57%-66%), особенно у пациентов, прошедших шесть циклов безантрациклиновой схемы TCHP, где показатель pCR достиг 66% [26].

Благодаря результатам данных исследований двойная HER2-блокада трастузумабом и пертузумабом в сочетании со стандартной химиотерапией стала стандартом неоадьювантного лечения HER2-положительного рака молочной железы [27].

Химиотерапия

Как антрациклиновые, так и неантрациклиновые схемы химиотерапии хорошо зарекомендовали себя в качестве неоадьювантного лечения HER2-положительного рака молочной железы [28]. Исследования TRYPHAENA и BERENICE продемонстрировали кардиологическую безопасность как

дозоуплотненных, так и стандартных антрациклин-содержащих режимов в комбинации с трастузумабом и пертузумабом [26, 29]. В протоколе TRAIN-2 сообщалось о высоких показателях pCR после неоадьювантной химиотерапии с антрациклинами или без них в сочетании с двойной HER2 блокадой. Никаких значимых различий в показателях полного патоморфологического ответа, бессобытийной и общей выживаемости не наблюдалось [30]. Тем не менее, в последние годы применение антрациклинов при раннем HER2-позитивном раке молочной железы несколько ограничено из-за опасений в отношении потенциальной долгосрочной кардиотоксичности. Несмотря на очевидную эффективность комбинации трастузумаба и пертузумаба при ранних стадиях HER2-позитивного рака молочной железы, остаются вопросы относительно оптимальной схемы химиотерапии (табл. 1) [27]. Вопросы выбора таксанов, а также необходимости добавления карбоплатина требуют тщательного рассмотрения при разработке оптимальной терапевтической стратегии.

Таксаны

Исследование E 1199 продемонстрировало равную эффективность 12 еженедельных введений паклитаксела и 4 курсов доцетаксела каждые 3 недели у пациенток с ранней стадией рака молочной железы в качестве адьювантной химиотерапии. Это исследование не было специфичным в отношении HER2 биологического типа РМЖ, но оно подтверждает эффективность обоих таксанов в адьювантных условиях [31, 32]. Хотя доцетаксел был препаратом, использованным в исследованиях NeoSphere и TRYPHAENA, несколько клинических испытаний изучили безопасность и эффективность еженедельного введения паклитаксела на этапе предоперационного лечения HER2-положительного раннего рака молочной железы. Как было показано на примере доцетаксела, добавление трастузумаба или пертузумаба в комбинации с пертузумабом к еженедельным инфузиям паклитаксела значительно увеличивало частоту достижения pCR [27]. Lopresti и соавт.

оценили роль еженедельной терапии паклитакселом, карбоплатином и трастузумабом в комбинации с пертузумабом. Через 12 недель пациенты с клиническим ответом на терапию продолжали получать данную схему еще 6 недель, в то время как не ответившим назначали доксорубин с циклофосфамидом (АС). В этом протоколе частота pCR составила 77%. Только два пациента перешли на режим АС из-за отсутствия клинического ответа, из них один после добавления антрациклинов достиг pCR [33]. В исследовании DAPHNe изучали эффективность неoadъювантной терапии паклитакселом в еженедельном режиме в комбинации с трастузумабом и пертузумабом, вводимыми 1 раз в 3 недели в течение 12 недель у больных с первично операбельным HER2-позитивным РМЖ. Более половины пациенток (56,7%) достигли pCR, и за короткий период наблюдения не было отмечено ни одного рецидива болезни [34].

Таким образом, можно утверждать, что доцетаксел и паклитаксел являются равно эффективными цитостатиками для больных с HER2-позитивным ранним раком молочной железы в качестве НАХТ. Выбор препарата, по-видимому, не столь принципиален в условиях комбинации с НР и должен основываться на предпочтениях врача и пациента, а также спектре возможных токсических реакций [31]. По данным исследования GeparSepto, наб-паклитаксел столь же эффективен, как и еженедельный режим паклитаксела, и его обычно назначают больным, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности на паклитаксел или имеются противопоказания к применению глюкокортикостероидов [35].

Роль карбоплатина

В 2004 году была опубликована работа Pegram и соавт., продемонстрировавшая синергичное взаимодействие карбоплатина и трастузумаба на доклинических моделях HER2-позитивного РМЖ [36]. Эти данные, а также исследования II фазы, показавшие, что комбинация доцетаксела, карбоплатина и трастузумаба (ТСН) безопасна при метастатическом РМЖ, послужили основанием для проведения исследования BCIRG-006 с целью определения эффективности и безопасности указанного режима в качестве адъювантной терапии [37]. В этом протоколе с участием 3222 пациенток HER2-положительным первично операбельным раком молочной железы, сравнивалась эффективность режимов доксорубин+циклофосфамид с последующим доцетакселом ± трастузумаб и безантрациклиновая схема ТСН. Трастузумаб назначался в течение 1 года. Статистически значимого преимущества в отношении безрецидивной и общей выживаемости между группами отмечено не было. Однако частота развития кардиотоксичности была ниже у пациентов, получавших ТСН. Так было зафиксировано 4 случая развития застойной сердечной недостаточности 3–4 степени против 21 случая в группе с антрациклинами ($P = 0,0005$). Исследование BCIRG-006 оказало большое влияние на клиническую практику, что привело к широкому применению схемы доцетаксел+карбоплатин+трастузумаб в адъювантном режиме [38]. Однако новое исследование BCIRG-007, в котором

пациентки с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы были рандомизированы на терапию ТН или ТСН, не показало увеличения частоты ответов или выживаемости без прогрессирования в результате добавления карбоплатина [39].

В настоящее время современные исследования не подтвердили преимущество включения карбоплатина в схемы неoadъювантной или адъювантной терапии с трастузумабом и пертузумабом в комбинации с таксанами [27]. Также следует отметить, что основное регистрационное исследование FDA для пертузумаба в неoadъювантной терапии, NeoSphere, не изучало ни один режим с включением карбоплатина. Экспериментальная группа в NeoSphere получала ТНР [25]. Лишь в исследовании TRYPHAENA группе пациентов назначалась комбинация ТСНР, что привело к более высокой частоте pCR по сравнению с историческими данными. Однако TRYPHAENA было небольшим исследованием II фазы, основной целью которого являлась оценка кардиологической безопасности двойной таргетной блокады НР в сочетании с различными схемами химиотерапии. В исследовании не было возможности оценить роль карбоплатина в дополнение к терапии ТНР в неoadъювантных условиях [26]. Согласно крупному мета-анализу, проведенному Villacampa и соавт., схема ТСНР ассоциировалась с численно более высокой частотой pCR (OR = 1,45; 95% ДИ 0,73–2,88) независимо от экспрессии гормональных рецепторов. Тенденция к улучшению бессобытийной выживаемости также наблюдалась при использовании ТСНР (OR = 0,72; 95% ДИ 0,22–2,35), но ценой более высокого риска развития тромбоцитопении степени ≥ 3 (12,9% при ТСНР против 0% при ТНР) [40].

Таким образом, с учетом имеющихся данных в настоящее время роль карбоплатина при HER2-позитивном раннем РМЖ остается спорной.

Биомаркеры для прогнозирования достижения pCR

Полный патоморфологический регресс определяется как отсутствие остаточного инвазивного рака в полностью резецированном образце опухоли молочной железы и всех исследованных регионарных лимфатических узлах после завершения неoadъювантной лекарственной терапии (ypT0/Tis ypN0) [28]. Как показал объединенный анализ CTNeoBC достижение pCR коррелирует с благоприятными исходами лечения, особенно при HER2-положительном, негативном по гормональным рецепторам раке молочной железы. Этот мета-анализ, проведенный FDA, включал 11955 пациенток из 12 исследований неoadъювантной терапии с минимальным сроком последующего наблюдения в течение 3 лет. Основной целью была оценка показателя достижения полного патоморфологического регресса как суррогатной конечной точки в отношении улучшения долгосрочных исходов при РМЖ. Во всех подгруппах pCR ассоциировался с улучшением бессобытийной (OR 0,48; 95% ДИ 0,43–0,54) и общей выживаемости (OR 0,36; 95% ДИ 0,31–0,42). Три исследования включали пациенток с HER2-положительным раком молочной железы: NOAH,

TECHNO и GeparQuattro [12]. Впоследствии еще несколько мета-анализов подтвердили ценность pCR как информативного суррогатного маркера увеличения выживаемости при HER2-позитивном раке молочной железы [41,42].

Одной из крайне важных задач для дальнейшей индивидуализации неоадьювантной терапии при HER2-положительном раке молочной железы является разработка надежного биомаркера для прогнозирования возможности достижения полного патоморфологического регресса. Это позволит корректировать НАТ, выявляя больных с повышенной вероятностью достижения pCR на основании благоприятных прогностических биомаркеров, а также определять пациентов с исключительным ответом на неоадьювантную терапию, которые могут быть кандидатами на отказ от операции. На сегодняшний день ни один биомаркер не валидирован, и согласно современным рекомендациям, их не следует использовать для мониторинга за пациентами, получающими неоадьювантное лечение [43]. Продолжаются дальнейшие исследования по разработке и идентификации потенциальных биомаркеров.

В некоторых работах было продемонстрировано, что HER2-обогащенный подтип, при котором отсутствует экспрессия гормональных рецепторов, связан с высокой частотой достижения pCR после неоадьювантной терапии [44]. Ретроспективный анализ исследований NOAH, NeoALTTO, CALGB 40601 и CHER-LOB показал, что данный подтип РМЖ имеет более высокую вероятность pCR при НАХТ в сочетании с анти-HER2 антителами по сравнению с другими [45–48]. Объединенный анализ исследований PAMELA и TBCRC 006/023 также позволил выявить, что сочетание HER2-обогащенного подтипа и уровня мРНК ERBB2 обладает большей чувствительностью, чем каждая переменная в отдельности, в прогнозировании pCR при проведении химиотерапии [49]. Однако исследование уровня мРНК ERBB2 не вошло в клиническую практику за счет сложности и дороговизны исследования.

В нескольких испытаниях изучались опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs) как еще один потенциальный биомаркер для прогнозирования достижения pCR после неоадьювантной терапии при HER2-положительном раке молочной железы. В одном из мета-анализов сообщалось, что независимо от применяемых анти-HER2 агентов и цитостатиков, более высокие исходные показатели TILs ассоциировались с повышенной вероятностью достижения полного патоморфологического ответа [50]. В протоколе PAMELA изучалась связь между TILs и pCR у пациенток, получавших лечение трастузумабом и лапатинибом. В этом протоколе было установлено, что наличие TILs в процессе лечения HER2-положительного рака молочной железы, измеренное на 15-й день лечения, достоверно ассоциируется с pCR [51]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы утвердить TILs в качестве точного биомаркера, прежде чем его можно будет рассматривать для использования в клинической практике.

Объединенный анализ пяти проспективных исследований показал, что наличие мутации в гене PIK3CA у больных люминальным HER2-положительным РМЖ значительно снижает частоту pCR [52]. Однако противоположные

результаты были получены в исследовании NeoSphere. Так, анализ биомаркеров продемонстрировал менее выраженное снижение частоты полного патоморфологического ответа у пациенток с мутациями PIK3CA [53].

Биомаркеры крови, такие как циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) и циркулирующая опухолевая ДНК (цОДНК), также изучались как потенциальные предикторы pCR. В одном мета-анализе сообщалось, что обнаружение ЦОК до начала неоадьювантной терапии при раке молочной железы ассоциируется с несколько более низкой частотой pCR, однако для подтверждения этого факта необходимы дополнительные данные [54]. В поданализе исследования NeoALTTO обнаружение цОДНК до начала неоадьювантной анти-HER2 терапии коррелировало со снижением частоты достижения полного патоморфологического ответа [55]. Обнаружение циркулирующей опухолевой ДНК после завершения неоадьювантной терапии также было связано с остаточной болезнью [56].

Выводы

1. Двойная HER2 блокада в сочетании с химиотерапией в настоящее время является «золотым стандартом» неоадьювантной лекарственной терапии у пациенток с первично операбельным HER2-позитивным раком молочной железы, начиная со IIa стадии.
2. Использование безантрациклиновых режимов НАХТ в сочетании с двойной таргетной блокадой предпочтительно с учётом равных непосредственных и отдаленных онкологических результатов, но более низкой кардиотоксичности.
3. Сочетание доцетаксела и карбоплатина с двойной HER2 блокадой (ТСНР) согласно актуальным клиническим рекомендациям по лечению РМЖ является предпочтительным режимом НАХТ, однако накапливается все больше данных о том, что использование еженедельного введения паклитаксела в комбинации с НР является приемлемой альтернативой с точки зрения безопасности и эффективности.
4. Разработка и валидация надежного биомаркера для прогнозирования достижения pCR необходима для реализации возможных стратегий дэскалации, а также персонализации лечения.

Список литературы / References

1. Sung H, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J Clin*. 2021. Vol. 71, № 3. P. 209–249.
2. Xu D, et al. A historical controlled study of domestic trastuzumab and pertuzumab in combination with docetaxel for the neoadjuvant treatment of early HER2-positive breast cancer // *Front Oncol*. 2024. Vol. 14. P. 1281643.
3. Tauber N, et al. HER2-Positive Early Breast Cancer: Time for Ultimate De-Escalation? // *Cancers*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2024. Vol. 16, № 6. P. 1121.
4. Williams C.L.H., Michael Shepard, Dennis J. Slamon, and Axel Ulrich honored with the 2019 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award // *J Clin Invest*. American Society for Clinical Investigation, 2019. Vol. 129, № 10. P. 3963–3965.
5. Yarden Y. Biology of HER2 and Its Importance in Breast Cancer // *Oncology*. 2001. Vol. 61, № Suppl. 2. P. 1–13.
6. Yarden Y., Slivkowski M.X. Untangling the ErbB signalling network // *Nat Rev Mol Cell Biol*. Nature Publishing Group, 2001. Vol. 2, № 2. P. 127–137.
7. King C.R., Kraus M.H., Aaronson S.A. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma // *Science*. 1985. Vol. 229, № 4717. P. 974–976.
8. Hurvitz S.A., et al. Current approaches and future directions in the treatment of HER2-positive breast cancer // *Cancer Treat*. 2013. Vol. 39, № 3. P. 219–229.
9. Tolanev S.M., et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial // *Lancet Oncol*. 2023. Vol. 24, № 3. P. 273–285.

10. Swain S.M., Shastry M., Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions // *Nat Rev Drug Discov.* 2023. Vol. 22, № 2. P. 101–126.
11. Globus O. et al. The neoadjuvant systemic treatment of early breast cancer: a narrative review: 0 // *Annals of Breast Surgery.* AME Publishing Company, 2023. Vol. 7, № 0.
12. Cortazar P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // *The Lancet.* Elsevier, 2014. Vol. 384, № 9938. P. 164–172.
13. Marczyk V. R. et al. Overall Survival for HER2-Positive Breast Cancer Patients in the HER2-Targeted Era: Evidence From a Population-Based Study // *Clinical Breast Cancer.* Elsevier, 2022. Vol. 22, № 5. P. 418–423.
14. Baselga J. et al. Phase II study of weekly intravenous trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer // *Semin Oncol.* 1999. Vol. 26, № 4 Suppl 12. P. 78–83.
15. Slamon D. J. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *N Engl J Med.* 2001. Vol. 344, № 11. P. 783–792.
16. Buzdar A. U. et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer // *J Clin Oncol.* 2005. Vol. 23, № 16. P. 3676–3685.
17. Gianni L. et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15, № 6. P. 640–647.
18. Buzdar A. U. et al. Disease-Free and Overall Survival Among Patients With Operable HER2-Positive Breast Cancer Treated With Sequential Chemotherapy: The ACOSOG Z1041 (Alliance) Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* 2019. Vol. 5, № 1. P. 45–50.
19. Untch M. et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study // *J Clin Oncol.* 2010. Vol. 28, № 12. P. 2024–2031.
20. Rastogi P. et al. Long-term outcomes of dual vs single HER2-directed neoadjuvant therapy in NSABP B-41 // *Breast Cancer Res Treat.* 2023. Vol. 199, № 2. P. 243–252.
21. Nami B., Maadi H., Wang Z. Mechanisms Underlying the Action and Synergism of Trastuzumab and Pertuzumab in Targeting HER2-Positive Breast Cancer // *Cancers (Basel).* 2018. Vol. 10, № 10. P. 342.
22. Nahra R., Hung M.-C., Esteva F. J. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64, № 7. P. 2343–2346.
23. Gianni L. et al. Open-label, phase II, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of Pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer // *J Clin Oncol.* 2010. Vol. 28, № 7. P. 1131–1137.
24. Swain S. M. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study // *Lancet Oncol.* 2020. Vol. 21, № 4. P. 519–530.
25. Gianni L. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13, № 1. P. 25–32.
26. Schneeweiss A. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) // *Ann Oncol.* 2013. Vol. 24, № 9. P. 2278–2284.
27. Esteva F. J., Katz E. Tailoring Neoadjuvant Therapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer: Recent Advances and Strategies // *JCO Oncol Pract.* Wolters Kluwer, 2024. P. OP.23.00563.
28. Dowling G. P. et al. Review of the status of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer // *Front Oncol.* 2023. Vol. 13. P. 1066007.
29. Swain S. M. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study // *Ann Oncol.* 2018. Vol. 29, № 3. P. 646–653.
30. van der Voort A. et al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial // *JAMA Oncol.* 2021. Vol. 7, № 7. P. 978–984.
31. Sparano J. A. et al. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer // *J Clin Oncol.* 2015. Vol. 33, № 21. P. 2353–2360.
32. Sparano J. A. et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer // *N Engl J Med.* 2008. Vol. 358, № 16. P. 1663–1671.
33. Lopresti M. L. et al. Neoadjuvant weekly paclitaxel and carboplatin with trastuzumab and pertuzumab in HER2-positive breast cancer: a Brown University Oncology Research Group (BRUOG) study // *Breast Cancer Res Treat.* 2021. Vol. 189, № 1. P. 93–101.
34. Waks A. G. et al. A prospective trial of treatment de-escalation following neoadjuvant paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab in HER2-positive breast cancer // *NPJ Breast Cancer.* 2022. Vol. 8. P. 63.
35. Gianni L. et al. Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2-Negative Breast Cancer-The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial // *JAMA Oncol.* 2018. Vol. 4, № 3. P. 302–308.
36. Pegram M. D. et al. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs in the treatment of breast cancer // *J Natl Cancer Inst.* 2004. Vol. 96, № 10. P. 739–749.
37. Pegram M. D. et al. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer // *J Natl Cancer Inst.* 2004. Vol. 96, № 10. P. 759–769.
38. Slamon D. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer // *N Engl J Med.* 2011. Vol. 365, № 14. P. 1273–1283.
39. Valero V. et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens // *J Clin Oncol.* 2011. Vol. 29, № 2. P. 149–156.
40. Landscape of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis // *European Journal of Cancer.* Pergamon, 2023. Vol. 190. P. 112885.
41. Broglio K. R. et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis // *JAMA Oncol.* 2016. Vol. 2, № 6. P. 751–760.
42. Davey M. G. et al. Pathological complete response as a surrogate to improved survival in human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: systematic review and meta-analysis // *BJS Open.* 2022. Vol. 6, № 3. P. zrac028.
43. Korde L. A. et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline // *J Clin Oncol.* 2021. Vol. 39, № 13. P. 1485–1505.
44. Schettini F. et al. HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis // *Cancer Treat Rev.* 2020. Vol. 84. P. 101965.
45. Prat A. et al. Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study // *Clin Cancer Res.* 2014. Vol. 20, № 2. P. 511–521.
46. Fumagalli D. et al. RNA Sequencing to Predict Response to Neoadjuvant Anti-HER2 Therapy: A Secondary Analysis of the NeoALTO Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* 2017. Vol. 3, № 2. P. 227–234.
47. Carey L. A. et al. Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Trastuzumab With or Without Lapatinib // *J Clin Oncol.* 2016. Vol. 34, № 6. P. 542–549.
48. Dieci M. V. et al. Integrated evaluation of PAM50 subtypes and immune modulation of pCR in HER2-positive breast cancer patients treated with chemotherapy and HER2-targeted agents in the CherLOB trial // *Ann Oncol.* 2016. Vol. 27, № 10. P. 1867–1873.
49. Prat A. et al. HER2-Enriched Subtype and ERBB2 Expression in HER2-Positive Breast Cancer Treated with Dual HER2 Blockade // *J Natl Cancer Inst.* 2020. Vol. 112, № 1. P. 46–54.
50. Solinas C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients with HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or their combination: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Cancer Treat Rev.* 2017. Vol. 57. P. 8–15.
51. Nuciforo P. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in HER2-positive (HER2+) early breast cancer treated with neoadjuvant lapatinib and trastuzumab without chemotherapy in the PAMELA trial // *Annals of Oncology.* Elsevier, 2017. Vol. 28. P. v46.
52. Loibl S. et al. PIK3CA mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary HER2-positive breast cancer: pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab // *Ann Oncol.* 2016. Vol. 27, № 8. P. 1519–1525.
53. Bianchini G. et al. Biomarker analysis of the NeoSphere study: pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel, pertuzumab plus trastuzumab, or pertuzumab plus docetaxel for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer // *Breast Cancer Res.* 2017. Vol. 19, № 1. P. 16.
54. Bidard F.-C. et al. Circulating Tumor Cells in Breast Cancer Patients Treated by Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-analysis // *J Natl Cancer Inst.* 2018. Vol. 110, № 6. P. 560–567.
55. Rothé F. et al. Circulating Tumor DNA in HER2-Amplified Breast Cancer: A Translational Research Substudy of the NeoALTO Phase III Trial // *Clin Cancer Res.* 2019. Vol. 25, № 12. P. 3581–3588.
56. McDonald B.R. et al. Personalized circulating tumor DNA analysis to detect residual disease after neoadjuvant therapy in breast cancer // *Sci Transl Med.* 2019. Vol. 11, № 504. P. eaax7392.

Статья поступила / Received 21.06.24
Получена после рецензирования / Revised 21.10.24
Принята в печать / Accepted 04.11.24

Сведения об авторах

Рубан Максим Сергеевич, врач-аспирант отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: ruban.m.s@yandex.ru. SPIN-код: 2319–2693. Author ID: 1170985. ORCID: 0000-0002-1016-2009.
Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: lbolotina@yandex.ru. SPIN-код: 2787–5414. AuthorID: 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687.
Карагодина Юлия Борисовна, научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: yuliborisovnakaragodina@gmail.com. SPIN-код: 2409–7696. AuthorID: 1170902. ORCID: 0000-0003-3196-1368

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Рубан Максим Сергеевич E-mail: ruban.m.s@yandex.ru

Для цитирования: Рубан М. С., Болотина Л. В., Карагодина Ю. Б. Современные подходы к неoadъювантной лекарственной терапии первично операбельного HER2-положительного рака молочной железы. *Медицинский алфавит.* 2024; (32): 40–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-40-45>

About authors

Ruban Maxim S., physician-postgraduate student at Dept of Chemotherapy, Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: ruban.m.s@yandex.ru. SPIN-code: 2319–2693. Author ID: 1170985. ORCID: 0000-0002-1016-2009.
Bolotina Larisa V., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy, Systemic Treatment of Solid Tumors Department. E-mail: lbolotina@yandex.ru. SPIN-code: 2787–5414. AuthorID: 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687.
Karagodina Yulia B., researcher of Systemic Treatment of Solid Tumors Dept. E-mail: yuliborisovnakaragodina@gmail.com SPIN-code: 2409–7696. AuthorID: 1170902. ORCID: 0000-0003-3196-1368

Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

Corresponding author: Ruban Maxim S. E-mail: ruban.m.s@yandex.ru

For citation: Ruban M. S., Bolotina L. V., Karagodina Y. B. Current approaches to neoadjuvant drug therapy for primary operable HER2-positive breast cancer. *Medical alphabet.* 2024; (32): 40–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-40-45>



Диффузионная способность легких у детей с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Т. В. Кудинова¹, Ю. В. Скворцова¹, А. Ф. Карелин¹, Д. Е. Бостанов^{1,2}, О. Ф. Лукина¹, Е. А. Тихомирова¹, Е. В. Стефанкина¹, А. Ю. Захарова¹, Д. Н. Балашов¹, Л. Н. Шелихова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования диффузионной способности легких (ДСЛ) по монооксиду углерода методом одиночного вдоха (DLco) у детей с острыми лейкозами (ОЛ) и приобретенными идиопатическими апластическими анемиями (ПИАА) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Проведен сравнительный анализ показателя DLco до ТГСК и на 30-е, 90-е, 180-е, 360-е сутки после неё. Выявлено его достоверное необратимое снижение начиная с 30 суток в течение года наблюдения у большинства пациентов с ОЛ. У детей с ПИАА также зарегистрировано значимое снижение ДСЛ через месяц наблюдения, однако к году динамического контроля изменения были менее выражены, чем в группе острых лейкозов, и среднее значение DLco восстанавливалось до предтрансплантационных показателей. Данный метод важно использовать в комплексной оценке функционального состояния дыхательной системы для своевременной диагностики легочных осложнений после ТГСК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диффузионная способность легких, трансфер-фактор, функция внешнего дыхания, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Examination of the carbon monoxide diffusing capacity in children with oncohematological diseases after hematopoietic stem cell transplantation

T. V. Kudinova¹, Yu. V. Skvortsova¹, A. F. Karelin¹, D. E. Bostanov^{1,2}, O. F. Lukina¹, E. A. Tikhomirova¹, E. V. Stepankina¹, A. Yu. Zakharova, D. N. Balashov¹, L. N. Shelikhova¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

²National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

SUMMARY

The article presents the results of the study of the diffusion capacity of the lungs (DSL) for carbon monoxide by single inhalation (DLco) in children with acute leukemia (AL) and acquired idiopathic aplastic anemia (AIAA) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). A comparative analysis of the DLco indicator before the HSCT and on the 30th, 90th, 180th, 360th days after it was carried out. Its significant irreversible decrease was revealed starting from 30 days after HSCT during the year of follow-up in most patients with AL. In children with AIAA, a significant decrease in DSL was also registered after a month of follow-up, however, by a year of dynamic control, the changes were less pronounced than in AL group, and the average DLco value was restored to indicators before transplantation. This method is important to use in a comprehensive assessment of the functional state of the respiratory system for the timely diagnosis of pulmonary complications after HSCT.

KEYWORDS: examination of the carbon monoxide diffusing capacity, DLco, transfer-factor, external respiration function, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, children.

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

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в педиатрической практике является современным высокоэффективным методом ведения пациентов с онкогематологическими заболеваниями, обладающим высокой излечивающей способностью, при котором общая и безрецидивная выживаемость достигают 90 и 80%, соответственно [1]. Однако проведение кондиционирования, предшествующего алло-ТГСК и предполагающего использование цитостатических препаратов и тотального облучения, в 25–60%, по данным разных

авторов, сопровождается развитием побочных эффектов со стороны дыхательной системы в виде поражения бронхиол и легочного интерстиция [2–7].

По данным Семищевой Н. Л. с соавт., паренхима лёгких обладает высокой чувствительностью к воздействию лучевой терапии [8] и таким химиотерапевтическим и иммуносупрессивным препаратам, как мельфалан, ифосфамид, циклоспорин, флударабин и др. [9]. Установлено, что 1 Гр поглощенной дозы облучения сопровождается ухудшением функции респираторной системы на 1% [10]. Цитотоксические препараты и ионизирующее излучение оказывают как

прямое повреждение клеток свободными радикалами, так и опосредованное в результате нарушения соотношения между реактивным кислородом, азотом и антиоксидантной способностью клетки, повышению проницаемости сосудов и функции эндотелия с развитием отека и усилением миграции моноцитов способствуют развитию воспаления и тканевой гипоксии [11,12,13]. Эти процессы приводят к активации про-фиброгенного трансформирующего фактора роста- β с усилением пролиферации фибробластов, следствием чего является формированием фиброза [14,15]. Согласно гипотезе «кислородной фиксации» на механизм непрямого воздействия приходится две трети патологического влияния на клетки-мишени [10].

Повреждение выстилающих альвеолы пневмоцитов I типа и эндотелиоцитов капилляра может сопровождаться гиперпродукцией соединительной ткани в альвеоларно-капиллярной мембране с её последующей дисфункцией. При поражении пневмоцитов II типа уменьшается синтез сурфактанта, что приводит к повышению поверхностного натяжения альвеол и спадению их стенок. В результате нарушения аэрогематического барьера снижается антибактериальная защита альвеол и активность альвеоларных макрофагов. Подобные изменения могут приводить к нарушению физиологических процессов в дыхательной системе, в том числе и транспорта кислорода в капилляры [16, 17, 20].

Наиболее часто для оценки газообмена используют исследование диффузионной способности легких (ДСЛ) по монооксиду углерода (CO) методом одиночного вдоха (Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide – DLco). Синонимами ДСЛ в мировой и отечественной литературе являются термины «трансфер-фактор» и «фактор

Таблица 1
Распределение пациентов по диагнозам и в зависимости от вида ТГСК (донора)

Диагноз	Аллогенная ТГСК		
	от родственного совместимого донора (n=24 (29%))	от неродственного совместимого донора (n=13 (16%))	от гаплоидентичного родственного донора (n=46 (55%))
ПИАА (n=21 (25%))	12 (15%)	6 (7%)	3 (4%)
Острый лимфобластный лейкоз ОЛЛ (n=30; 36%)	6 (7%)	3 (4%)	21 (25%)
Острый миелоидный лейкоз ОМЛ (n=29, 35%)	5 (6%)	4 (5%)	20 (24%)
ОЛ со смешанным иммунофенотипом (n =3 (4%))	1 (1%)	-	2 (2%)

переноса». По данным авторов, этот метод является вторым по значимости способом исследования функции дыхательной системы после спирометрии [15]. С его помощью можно оценить объем альвеоларной вентиляции (Va), состояние альвеоларно-капиллярной мембраны и легочных сосудов [18,19].

В мировой литературе результаты использования данной методики описаны подробно у взрослых пациентов, однако недостаточно сведений о состоянии ДСЛ у детей с онкогематологическими заболеваниями после проведения алло-ТГСК.

Цель исследования

Оценить диффузионную способность легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха у детей с острыми лейкозами (ОЛ) и приобретенной идиопатической апластической анемией (ПИАА) до алло-ТГСК и в различные сроки после неё.

Материалы и методы

Исследование проведено среди пациентов, получавших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва» Министерства Здравоохранения РФ и Лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле» в период с 03.2014 по 09.2022 гг.

Обследовано 83 ребенка, из которых 46 мальчики (55%), с ОЛ (n=62 (75%)) и ПИАА (n=21 (25%)) в возрасте от 8 до 17 лет (средний возраст 13,5±2,7 лет) до аллогенной ТГСК и далее в стандартные контрольные сроки посттрансплантационного обследования пациентов на 30, 90, 180 сутки и через год после неё (табл. 1).

В группу обследованных не включали пациентов с первичными поражениями нервно-мышечного аппарата, хроническими заболеваниями лёгких и повторными ТГСК.

Часть пациентов, изначально включенных в исследование, выбыла из дальнейшего анализа по различным объективным причинам (табл. 2, 3).

Исследование выполнено на аппарате MasterScreen (Viasys Healthcare, Германия) в соответствии с требованиями качества выполнения легочных функциональных тестов Европейского Торакального общества (European Respiratory Society, ERS), Американского Торакального общества (American Thoracic Society, ATS), Российского респираторного общества [19–22].

Таблица 2
Причины выбывания пациентов с приобретенными идиопатическими апластическими анемиями из длительного анализа

Причины выбывания из длительного наблюдения	до алло-ТГСК (n=21 (100%))	30 суток после алло-ТГСК (n=14 (67%))	90 суток после алло-ТГСК (n=10 (48%))	6 месяцев после алло-ТГСК (n=11 (52%))	1 год после алло-ТГСК (n=7 (33%))
Тяжелое состояние пациента (индекс Ланского менее 40%)	0	7 (33%)	10 (48%)	2 (10%)	0
Повторная алло-ТГСК	0	0	1 (5%)	3 (14%)	4 (19%)
Выписка пациента по месту жительства	0	0	0	4 (19%)	7 (33%)
Летальный исход	0	0	0	1 (5%)	3 (14%)

Примечание: * –% от общего количества детей с ПИАА.

Таблица 3
Причины выбывания пациентов с острыми лейкозами из длительного анализа

Причина	До ТГСК (n=62 (100%))	30 суток после ТКСГ (n=34 (55%))	90 суток после ТГСК (n=40 (64%))	6 месяцев после ТГСК (n=24 (39%))	1 год после ТГСК (n=24 (39%))
Тяжелое состояние пациента (индекс Ланского менее 40%)	0	28 (45%)	21 (34%)	2 (3%)	0
Повторная алло-ТГСК	0	0	1 (2%)	3 (5%)	2 (3%)
Выписка пациента по месту жительства	0	0	0	32 (51%)	35 (56%)
Летальный исход	0	0	0	1 (2%)	1 (2%)

Примечание: * – % от общего количества детей с ОЛ.

Перед началом исследования необходимо исключить оксигенотерапию, при отсутствии такой возможности важно указать их продолжительность и концентрацию проингалярированного кислорода.

Во время исследования пациент должен дышать в мундштук через рот с закрытым специальным зажимом носом. После нескольких спокойных дыхательных циклов обычным воздухом по команде исследователя необходимо сделать глубокий выдох, затем совершить максимально возможный и быстрый (не более 4 секунд) вдох газовой смеси с малым содержанием окиси углерода (0,24–0,26% монооксид углерода, 9–10% гелий, остальное – синтетический воздух). После этого пациенту следует задержать дыхание на 8–10 секунд и затем сделать еще один глубокий выдох. Тест считается качественно выполненным, когда получены минимум два технически приемлемых измерения с пятиминутным интервалом [23, 25, 26].

Для правильной интерпретации полученных данных учитывали показатели бронхиальной проходимости и легочных объемов, подробно описанные у данной группы детей в других наших исследованиях [27]. При анализе ДСЛ вносили поправку на концентрацию гемоглобина с расчетом показателя DL_{сос}, представленного в процентах относительно должных значений [24,28,29,30].

Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных до проведения аллогенной ТГСК у 29% (n=18) детей из группы ОЛ выявлено снижение ДСЛ, которое в 2 случаях, по данным компьютерной томографии (КТ), сопровождалось наличием изменений легочного интерстиция, вероятно, воспалительного генеза, у 1 ребенка были выявлены последствия перенесенной тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии с очагами мозаичной перфузии легочной паренхимы. У пациентов с ПИАА до алло-ТГСК снижение трансфер-фактора зарегистрировано в 47% случаев (n=10), из них ни у кого изменения на КТ не выявлены, за исключением одного ребёнка с единичными, вероятно, невоспалительными очагами в легких. Средние значения DL_{сос} в обеих группах находились в границах нормы (табл. 2, 3).

Через месяц наблюдения нарушение ДСЛ у пациентов с ОЛ увеличилось до 73,5% (n=25). На КТ в данной группе пациентов только в одном случае выявлены признаки фиброзных изменений. В группе ПИАА спустя 30 суток после ТГСК

Таблица 4
Средние значения диффузионного теста у детей с острыми лейкозами до и в различные сроки после ТГСК

Показатели диффузионной способности легких	До алло-ТГСК (n=62 (100%))	30 суток после алло-ТКСГ (n=34 (55%))	90 суток после алло-ТГСК (n=40(64%))	6 месяцев после алло-ТГСК (n=24(39%))	1 год после алло-ТГСК (n=24(39%))
DL _{сос} ,% к должному значению	84,5±9,2	74,5 ±9,9**	73,4 ±11,04**	77,1 ±12,4**	75,9 ±13,8**
DL _{сос} /Va, mmol/min/kPa/L	1,54 ± 0,19	1,28 ± 0,26**	1,28 ±0,33**	1,26 ±0,36**	1,19 ± 0,39**

Примечания: * –% от общего количества детей с ОЛ; ** – изменение по сравнению с исследованием до ТГСК (p<0,05).

доля детей со снижением ДСЛ значительно не изменилась и составила 43% (n=6), из них в одном случае сохранялись ранее выявленные очаги в паренхиме легких, в другом случае – появление признаков воспалительных изменений (табл. 2,3).

К 3 месяцам после ТГСК доля нарушений показателей диффузионного теста у детей с острыми лейкозами сократилась до 67,5% (n=27), при этом динамика спирометрических изменений, подробно нами описанных в других работах у данной категории пациентов, была отрицательной [27]. На КТ у этих детей патологическая картина выявлена лишь в 2 случаях. В группе ПИАА показатели ДСЛ были снижены у всех обследованных (n=10), что также совпадало с ухудшением данных спирометрии у этих детей в данные сроки наблюдения. Изменений при проведении рентгенологического обследования по сравнению с исследованием на 30 суток после трансплантации не выявлено.

Доля детей в группе ОЛ со снижением трансфер-фактора имела дальнейшую тенденцию к снижению через 6 месяцев и год динамического наблюдения, составив по 62,5% (n=14), соответственно. Это также совпадало с положительной динамикой при исследовании бронхиальной проходимости и легочных объемов у этих пациентов [14] (табл. 4).

В группе обследованных с ПИАА выявлена положительная динамика в виде снижения доли детей с нарушением ДСЛ до 45% и 43% через полгода и год после ТГСК, соответственно. Стоит отметить, что это сопровождалось улучшением объемных и скоростных показателей спирометрии на тех же сроках динамического контроля (табл. 5). Рентгенологическая картина оставалась стабильной и была представлена наличием поствоспалительных изменений и сохранением ранее выявленных очагов уплотнения легочного интерстиция у 2 пациентов обследуемой группы.

Таким образом, после алло-ТГСК у детей с острыми лейкозами изменение показателей диффузионного теста было выявлено при каждом контрольном исследовании. Самая большая доля пациентов с нарушением ДСЛ была выявлена через месяц после трансплантации гемопоэтических

Средние значения диффузионного теста у детей с приобретенными идиопатическими апластическими анемиями до и в различные сроки после ТГСК

Показатели диффузионной способности легких	до алло-ТГСК (n=21(100%))	30 суток после алло-ТГСК (n=14(67%))	90 суток после алло-ТГСК (n=10(48%))	6 месяцев после алло-ТГСК (n=11(52%))	1 год после алло-ТГСК (n=7(33%))
DLcos, % к должному значению	84,8±11,7	74,8±12,5**	70,6±8,9**	77,6±12,9**	81,8±15,9
DLcos/Va, mmol/min/kPa/L	1,45 ± 0,38	1,08 ± 0,27**	1,21 ± 0,23**	1,16 ± 0,09**	1,27 ± 0,39

Примечания: * – % от общего количества детей с ПИАА; ** – снижение по сравнению с исследованием до ТГСК (p<0,05).

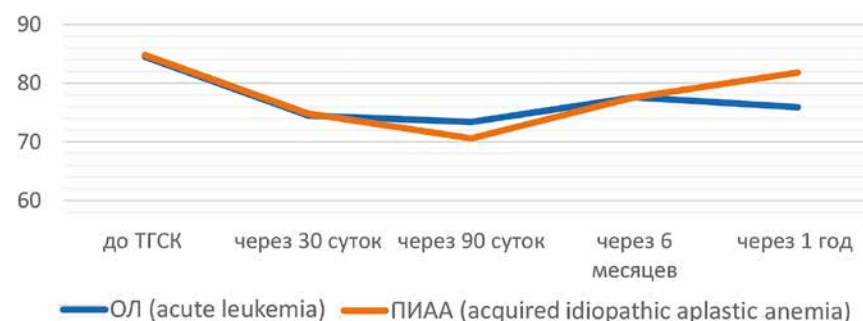


Рисунок. Динамика средних значений диффузионного теста у детей с острыми лейкозами и приобретенными идиопатическими апластическими анемиями до и в различные сроки после ТГСК

стволовых клеток с последующим ее снижением к году наблюдения. При этом средние значения по группе ОЛ были в границах нормы только до алло-ТГСК, в дальнейшем отмечали значимое и стойкое их снижение без последующего восстановления до исходных значений. Схожую динамику изменений наблюдали при исследовании вентиляционной функции легких у этой категории пациентов (рис.).

У детей с ПИАА исходно нормальные средние показатели ДСЛ по группе до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток сменялись их значимым снижением через 30 суток после неё, достигая максимума к 3 месяцам. К 180 дню наблюдения выявлена тенденция к увеличению трансфер-фактора, и через год средние значения DLcos по группе восстанавливались до предтрансплантационных показателей (рис. 1), что преимущественно совпадало с результатами спирометрии и импульсной осциллометрии у этих детей [27].

Из проведенного исследования можно сделать вывод, у большинства детей с ОЛ выявлено стойкое необратимое нарушение газообменной функции легких в течение года после алло-ТГСК. В то же время в группе с ПИАА у большой доли обследованных также зарегистрировано нарушение ДСЛ, но оно имело обратимый характер и к 1 году после ТГСК восстанавливалось до нормальных значений. Снижение показателей ДСЛ при отсутствии клинических и рентгенологических признаков поражения дыхательной системы наряду с нарастанием тяжести вентиляционных нарушений у части пациентов может быть объяснено лишь токсическим воздействием предшествующими трансплантации химиотерапии, облучения с возможным формированием фибротических изменений в тканях.

Полученные результаты требуют дальнейшего изучения с более подробным разбором выявляемых изменений и более длительным периодом наблюдения за данными группами пациентов с целью исключения нарушений газообменной функции легких в более отдаленные сроки после алло-ТГСК.

Список литературы / References

1. Michelson, P.H., Goyal R., Kurian G. Pulmonary complications of haematopoietic cell transplantations in children / *Pediatr Respir Rev* – 2007; 8: 46–61.
2. Arbetter K. R., Prakash U. B., Tazelaar H. D., Douglas W. W. Radiation-induced pneumonitis in the (nonirradiated) lung. *Mayo Clin. Proc.* – 1999; 74: 27–36

3. de Fijter W. M., Roumen R. M., Lybeert M. L., de Munck D. R., Luiten E. J. Pulmonary damage after radiotherapy for breast cancer. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 1999. 143 (16): 833–836.
4. Berkey F. J. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Phys.* – 2010. 82:381–388. 394.
5. Massie M. J. Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* – 2004; 57–71. Jerezek-Fossa B.A., Marsiglia H.R., Orecchia R. Radiotherapy-related fatigue. *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2002. 41:317–25.
6. Adams M. J., Lipshultz S. E., Schwartz C., Fajardo L. F., Coen V., Constine L. S. Radiation-associated cardiovascular disease: Manifestations and management. *Semin Radiat Oncol.* – 2003. 13:346–56.
7. Marks L. B., Carroll P. R., Dugan T. C., Anscher M. S. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1995. 31:1257–1280.
8. Семишчева Н.А., Карапетьян Е.И., Мальцева Т.А., Авдеева Н.В., Одириев А.Н. Постлучевой пневмонит в практике пульмонолога // *Бюллетень* – 2014–53: 137–142.
9. Semishcheva N. L., Karapetyan E. I., Mal'tseva T. A., Avdeeva N. V., Odireev A. N. Post-radiation pneumonitis in the practice of a pulmonologist // *Bulletin* – 2014–53: 137–142. (In Russ.).
10. Попова Е.Н. Лекарственно-индуцированные поражения легких // *Практическая пульмонология* – 2007. Popova E.N. Drug-induced lung damage // *Practical pulmonology* – 2007. (In Russ.).
11. Гладиллина И.А., Шабанов М.А., Кравец О.А., Захидова Ф.О., Иванов С.М., Федосеев Д.И. с соавт. Постлучевые повреждения легких // *Онкологический журнал* – 2020. 3(2): 9–18.
12. Gladilina I. A., Shabanov M. A., Kravets O. A., Zakhidova F. O., Ivanov S. M., Fedoseenko D. I. et al. Post-radiation lung damage // *Oncology journal* – 2020. 3 (2): 9–18. (In Russ.).
13. Kim J. H., Jenrow K. A., Brown S. L. Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials. *Radiat. Oncol. J.* – 2014. 32:103–115.
14. Bentzen S. M. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: Radiology meets molecular pathology // *Nature Rev. Cancer* – 2006. 6: 702–713.
15. Mikkelsen R. B., Wardman P. Biological chemistry of reactive oxygen and radiation-induced signal transduction mechanisms // *Oncogene* – 2003. 22: 5734–5754.
16. Fleckenstein K., Zgonjanin L. Temporal onset of hypoxia and oxidative stress after pulmonary irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. 68: 196–204.
17. Martin M., Lefaix J. L., Delanian S. TGF-β1 and radiations fibrosis: A master switch and specific therapeutic target? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. 47: 277–290.
18. Rubin R. L. Drug-induced lupus // *Toxicology* – 2005. 209(2):1245–59.
19. Даниленко А.А., Шахтарина С.В. Ранние и поздние легочные осложнения лучевой терапии лимфомы Ходжкина. // *Пульмонология* – 2013 (6): 92–98.
20. Danilenko A. A., Shakhtarina S. V. Early and late pulmonary complications of radiation therapy for Hodgkin's lymphoma. // *Pulmonology* – 2013 (6): 92–98. (In Russ.).
21. Theuvs J., Kwa S., Wagenaar A., Seppenwoolde Y., Boersma L. J., Damen E. M. et al. Predictors of overall pulmonary function loss in relation to 3-D dose distributions for patients with breast cancer and malignant lymphoma // *Radiother. Oncol.* – 1998. 49: 233–243.
22. Грилли М.А. Патофизиология легких // *Пер. с англ. под ред. Ю.В. Наточина / М. БИНОМ.* – 2005: 27–48. Grilli M. A. Pathophysiology of the lungs / Translated from English under the editorship of Yu. V. Natochin / М. БИНОМ. – 2005: 27–48. (In Russ.).
23. Уэст Д.Б. Патофизиология органов дыхания // *Пер. с англ. под ред. А.И. Синапольникова / М. БИНОМ* – 2005: 44–48. West D. B. Pathophysiology of the respiratory organs / Translated from English under the editorship of A. I. Sinopolnikov / М. БИНОМ. – 2005: 44–48.
24. Савушкина О.И., Неклюдова Г.В., Черняк А.В. Теоретические, методические и клинические аспекты исследования диффузионной способности легких. *Бюллетень* – 2016. 59: 119–124.
25. Savushkina O. I., Neklyudova G. V., Chernyak A. V. Theoretical, methodological and clinical aspects of the study of the diffusion capacity of the lungs. *Bulletin* – 2016. 59: 119–124. (In Russ.).
26. Wanger J., Clausen J., Coates A., Pedersen O. F., Brusasco V., Burgos F. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* – 2005; 26(3): 511–522.
27. Ogilvie C. M., Forster R. E., Blakemore W. S., Morton J. W. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J. Clin. Invest.* 1957; 36 (1, Pt 1): 1–17.
28. Graham B. L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B. G., 4, Jensen R., Kendrick A. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1).
29. Неклюдова Г.В., Черняк А.В. Клиническое значение исследования диффузионной способности легких. *Пульмонология и алергология* – 2013. 4: 54–59.
30. Neklyudova G. V., Chernyak A. V. Clinical significance of the study of the diffusion capacity of the lungs. *Pulmonology and Allergology* – 2013. 4: 54–59. (In Russ.).

26. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., R Casaburi et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* – 2005. 26 [5]: 948–968.
27. Кудинова Т.В., Скворцова Ю.В., Бостанов Д.Е. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике функции легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022–21 (2): 140–145.
Kudinova T.V., Skvortsova Yu.V., Bostanov D.E. Possibilities of pulse oscillometry in the diagnosis of lung function in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2022–21 (2): 140–145. (In Russ.).
28. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G., Johnson D.C., C. P. M. van der Grinten, Brusasco V. et al. Standardization of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* – 2005. 26(4): 720–735.
29. Johnson D.C. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Resp.Med.J.* – 1994. 1: 28–37.
30. Michael J., Hughes B., Neil B. Pride. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. 186(2):132–139.

Статья поступила / Received 20.09.24
Получена после рецензирования / Revised 02.12.24
Принята в печать / Accepted 02.12.24

Сведения об авторах

Кудинова Татьяна Владимировна, заведующий отделением функциональной диагностики и визуализации Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле», врач отделения функциональной диагностики¹.
E-mail: tatyana.kudinova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-5608-8097

Скворцова Юлия Валериевна, д.м.н., профессор, врач-гематолог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2¹.
E-mail: Yuliya.Skvortsova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-0566-053X

Карелин Александр Фёдорович, к.м.н., заместитель генерального директора¹, директор Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле»¹.
E-mail: Alexandr.Karelin@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-6383-2822

Бостанов Даулет Енусович, врач отделения функциональной диагностики и визуализации Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле»¹, врач отделения инструментальной диагностики² E-mail: daulet.bostanov@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-9577-8717

Лукина Ольга Фёдоровна, д.м.н., профессор, врач функциональной диагностики¹. E-mail: olukina@yandex.ru.ru.

Тихомирова Евгения Анатольевна, к.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики¹. E-mail: Evgeniya.Tikhomirova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-9652-4113

Стефанкина Екатерина Васильевна, врач отделения функциональной диагностики¹. E-mail: ekaterina.stefankina@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-4493-7132

Захарова Анна Юрьевна, врач отделения функциональной диагностики¹. E-mail: anna.zacharova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-7801-2034

Балашов Дмитрий Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2¹.
E-mail: Dmitriy.Balashov@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0003-2689-0569

Шелихова Лариса Николаевна, д.м.н., профессор, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1¹.
E-mail: Larisa.Shelikhova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0003-0520-5630

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Кудинова Татьяна Владимировна.
E-mail: tatyana.kudinova@fccho-moscow.ru

About authors

Kudinova Tatyana V., head of Functional Diagnostics and Visualization Dept of the Medical and Rehabilitation Research Center «Russkoe Pole», physician of the Functional Diagnostics Dept¹. E-mail: tatyana.kudinova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-5608-8097

Skvortsova Yuliya V., DM Sci (habil.), professor, hematologist at Hematopoietic Stem Cell Transplantation Dept No. 2¹. E-mail: Yuliya.Skvortsova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-0566-053X

Karelin Alexander F., PhD Med, deputy general director¹, director of the Medical and Rehabilitation Research Center «Russkoe Pole»¹.
E-mail: Alexandr.Karelin@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-6383-2822

Bostanov Daulet E., physician at Functional Diagnostics and Visualization Dept of the Medical and Rehabilitation Scientific Center «Russkoye Pole»¹, physician at Instrumental Diagnostics Dept² E-mail: daulet.bostanov@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-9577-8717

Lukina Olga F., DM Sci (habil.), professor, physician of functional diagnostics¹. E-mail: olukina@yandex.ru.ru.

Tikhomirova E. A., PhD Med, head of Functional Diagnostics Dept¹.
E-mail: Evgeniya.Tikhomirova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-9652-4113

Stefankina Ekaterina V., physician of the functional diagnostics Dept¹.
E-mail: ekaterina.stefankina@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0002-4493-7132

Zacharova Anna Yu., physician at Functional Diagnostics Dept¹.
E-mail: anna.zacharova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0001-7801-2034

Balashov Dmitry N., DM Sci (habil.), professor, head of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Dept No. 2¹. E-mail: Dmitriy.Balashov@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0003-2689-0569

Shelikhova Larisa N., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 1¹. E-mail: Larisa.Shelikhova@fccho-moscow.ru. ORCID: 0000-0003-0520-5630

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

²National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Corresponding author: Kudinova Tatyana V.
E-mail: tatyana.kudinova@fccho-moscow.ru

Для цитирования: Кудинова Т.В., Скворцова Ю.В., Карелин А.Ф., Бостанов Д.Е., Лукина О.Ф., Тихомирова Е.А., Стефанкина Е.В., Захарова А.Ю., Балашов Д.Н., Шелихова Л.Н. Диффузионная способность легких у детей с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Медицинский алфавит. 2024; (32): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-46-50>

For citation: Kudinova T.V., Skvortsova Yu. V., Karelin A.F., Bostanov D.E., Lukina O.F., Tikhomirova E. A., Stephankina E.V., Zacharova A. Yu., Balashov D.N., Shelikhova L.N. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity in children with oncohematological diseases after hematopoietic stem cell transplantation. *Medical alphabet*. 2024; (32): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-46-50>

DOI: 10.33667/2078-5631-2024-32-50-54

Отдаленные побочные эффекты нейротоксичности противоопухолевой терапии у детей, излеченных от лимфоидных опухолей

Е. И. Кузнецова

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Совершенствование диагностики и лечения детей с лимфоидными опухолями (ЛО) способствует увеличению числа излеченных пациентов. Противоопухолевая терапия оказывает побочное влияние на нервную систему, и может приводить к нейротоксическим последствиям. В связи с увеличением продолжительности жизни излеченных от ЛО детей, актуальна оценка отдаленных нейротоксических эффектов противоопухолевой терапии.

Цель: на основании данных литературы изучить отдаленные побочные нейротоксические эффекты противоопухолевой терапии у излеченных от ЛО детей.

Материал и методы. При написании обзора литературы проведен анализ данных в специализированных медицинских базах Pubmed, Scopus, Web of Science по исследованиям у детей, излеченных от лимфоидных опухолей 1993 по 2023 год.

Результаты. У излеченных детей от лимфоидных опухолей отдаленные нейротоксические эффекты терапии, содержащей метотрексат в высоких дозах, проявляются нейрокогнитивным снижением и структурными изменениями головного мозга. Поздняя периферическая

нейропатия, вызванная винкристином, влияет на качество жизни пациентов в физическом и социальном аспекте. Однако, не определены прогностические параметры отдаленных нейротоксических эффектов у излеченных от ЛО детей. Вопросы наблюдения за пациентами в отдаленные сроки недостаточно изучены. Это будет способствовать проведению реабилитации и длительному наблюдению за пациентами с онкогематологическими заболеваниями, и улучшению качества их жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: отдаленная нейротоксичность, химиотерапия, онкология.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Long-term side effects of neurotoxicity of antitumor therapy in children who survived lymphoid tumors

E. I. Kuznetsova

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

SUMMARY

Relevance. Improving the diagnosis and treatment of children with lymphoid tumors (LT) contributes to an increase in the number of cured patients. Antitumor therapy has a side effect on the nervous system, and can lead to neurotoxic consequences. Due to the increased life expectancy of children cured of LT, the assessment of the long-term neurotoxic effects of antitumor therapy is relevant.

Objective: based on the literature data, to study the long-term neurotoxic side effects of antitumor therapy in children cured of LT.

Material and methods. When writing a literature review, data were analyzed in specialized medical databases Pubmed, Scopus, Web of Science on research in children cured of lymphoid tumors from 1993 to 2023.

Results. In cured children from lymphoid tumors, the long-term neurotoxic effects of therapy containing methotrexate in high doses are manifested by neurocognitive decline and structural changes in the brain. Late peripheral neuropathy caused by vincristine affects the quality of life of patients in physical and social aspects. However, the prognostic parameters of long-term neurotoxic effects in children cured of LT have not been determined. The issues of monitoring patients in the long term have not been sufficiently studied. This will contribute to the rehabilitation and long-term follow-up of patients with oncohematological diseases, and improve their quality of life.

KEYWORDS: neurotoxicity, chemotherapy, oncology.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Совершенствование диагностики и лечения больных с лимфоидными опухолями (ЛО) способствует увеличению числа излеченных пациентов и продолжительности их жизни. С применением современных протоколов интенсивной химиотерапии (ХТ) и иммунотерапии, достигнута многолетняя выживаемость у 96,5±2,4% детей с высокоагрессивными В-клеточными лимфомами, 85,67±11,15% у детей с анапластической крупноклеточной лимфомой и 97,7±1,3% у пациентов с лимфомой Ходжкина даже при распространенных стадиях опухолевого процесса [1, 2, 3]. Полученные успехи при лечении детей с лимфомами были адаптированными во взрослой практике. Так, благодаря внедрению педиатрических программ, существенно улучшились результаты лечения анапластической крупноклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта у взрослых (показатели общей выживаемости больных достигли 88%) [4, 5]. Вместе с эффективным противоопухолевым действием, увеличением выживаемости больных с лимфомами и лейкозами, многие препараты обладают потенциальной нейротоксичностью, оказывают побочное влияние на нервную систему, и могут приводить к отдаленным нейротоксическим последствиям [6].

Одним из основных противоопухолевых препаратов при лечении детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и неходжкинскими лимфомами (НХЛ), является метотрексат (МТХ) – антиметаболит, относящийся к аналогам фолиевой кислоты. Нейротоксичность считается серьезным побочным эффектом этого препарата из-за способности проникать через гемато-энцефалический барьер, и оказывать прямое токсическое воздействие на центральную нервную систему (ЦНС). МТХ применяется в высоких дозах (не менее 1 г/м²), что приводит к нейротоксическим осложнениям [7]. Основным отдаленным осложнением терапии

МТХ является лейкоэнцефалопатия. Этот синдром связан с интратекальным введением препарата, или системным МТХ в высоких дозах, а также усиливается радиотерапией. Клинически нарушения проявляются сонливостью, судорогами, атаксией, гемипарезом. МРТ-исследование позволяет выявить признаки атрофии головного мозга и диффузного поражения белого вещества. Симптомы развития когнитивных нарушений появляются через месяцы или годы после лечения препаратом. В исследовании Cheung YТ, et. al., проведенном у 309 пациентов с ОЛЛ показано, что эпизоды острой лейкоэнцефалопатии, возникающие во время химиотерапии МТХ, являются фактором повышенного риска отдаленных нейроповеденческих проблем и МРТ- признаками поражения белого вещества лобных отделов головного мозга. У излеченных от ОЛЛ пациентов имелись низкие показатели объема памяти, скорости обработки информации и исполнительных функций. Авторы предполагают, что нейрокогнитивные нарушения выявляются раньше, чем структурные повреждения мозга, определяемые только с помощью МРТ [8].

Патогенез нейротоксичности, связанной с МТХ, может включать изменения во внутриклеточных метаболических процессах вследствие дефицита фолиевой кислоты, вызванного препаратом, что в свою очередь, может привести к демиелинизации и повышению уровня гомоцистеина, который может метаболизироваться в возбуждающие нейромедиаторы, вызывая нейротоксичность [9]. В развитии синдромов нейротоксичности, вызванной МТХ, могут играть роль генетические факторы. Различные аллели генов, участвующих в транспорте МТХ, его клиренсе и метаболизме, могут усиливать проявления токсичности. Кроме того, гены, ответственные за метаболизм фолиевой кислоты также косвенно могут

определять проявления нейротоксичности при лечении МТХ. Так, полиморфизмы метилентетрагидрофолат редуктазы (*MTHFR*) *C677T(rs1901133)* ассоциированы с более частыми проявлениями нейротоксичности МТХ [10]. МТХ индуцирует окислительный стресс и связанное с этим увеличение апоптоза, что подтверждает роль окислительного стресса в развитии нейротоксичности в связи с введением препарата [11].

Проблема отдаленных нейротоксических последствий терапии в детской онкологии требует мультидисциплинарного подхода и обсуждается в международных экспертных группах по изучению осложнений, вызванных химиотерапией. Согласно Рекомендациям Группы детской онкологии в США и Голландской группы детской онкологии, в отдаленные сроки после установления диагноза, целесообразно проводить скрининг нейрокогнитивных функций у пациентов, получивших противоопухолевое лечение [12]. Недавние исследования показали, что пациентам, излеченным от детского рака, получившим МТХ в высоких дозах рекомендуется проводить скрининг на наличие отсроченных нейрокогнитивных эффектов [13]. Внимание авторов, в основном, уделяется возникновению нейрокогнитивных дефицитов, снижению интеллектуального и нейропсихологического функционирования у излеченных от ОЛЛ детей, в отдаленные сроки.

По данным Kadan-Lottick NS et al., статистически и клинически значимый процент нейрокогнитивного снижения был обнаружен у взрослых, излеченных в детском возрасте от ОЛЛ, по сравнению со здоровыми ровесниками. У излеченных частота снижения показателей была выше по сравнению со здоровыми ровесниками по следующим показателям: обучение (соответственно 13% и 7,3%), память (13% и 8%) и эмоциональная регуляция (21% и 14%) [14]. Lofstad GE, et al., сообщают о состоянии когнитивных функций у излеченных от ОЛЛ детей и подростков, в отдаленные сроки. Результаты указывают на снижение, по сравнению со здоровыми ровесниками, вербальной функции, скорости обработки информации, внимания и решении сложных зрительно-пространственных задач, в группе, получавшей только химиотерапию, включающую МТХ [15]. В исследовании Mennes M. et al., у излеченных от ОЛЛ детей имелись трудности в усвоении информации и дефицит концентрации внимания [16]. В некоторых работах не было выявлено различий интеллектуального развития у детей, перенесших ОЛЛ, по сравнению с возрастной нормой [17, 18].

При электроэнцефалографическом (ЭЭГ) – исследовании подростков, излеченных от ОЛЛ и НХЛ, обнаружено снижение, по сравнению с данными ЭЭГ здоровых ровесников, амплитуды фоновой активности. Изменения на ЭЭГ были выявлены у тех подростков, возраст которых к началу лечения не достиг 6 лет, и у тех, которым проводили профилактическое краниальное облучение. Помимо общего снижения амплитуды колебаний у этих подростков отмечено увеличение индекса тета-активности в лобных областях коры головного мозга. Увеличение тета-активности в лобных областях коррелирует со снижением внимания и памяти у детей [19].

У излеченных от ОЛЛ детей, в отдаленном периоде имеется взаимосвязь между когнитивными нарушениями (снижением уровня интеллекта, обучения) и уменьшением объема некоторых подкорковых структур (гиппокампа, миндалина).

Нарушения были наиболее выражены у детей, получивших с профилактической или лечебной целью облучение головного мозга [20]. Терапия, направленная на профилактику ЦНС, проводимая в раннем возрасте, изменяет типичное течение развития мозга и связана с уменьшением толщины коры головного мозга и изменением связей между нейронами. У тех пациентов, кто получал большее количество интратекальных введений МТХ, была самая низкая эффективность интегративной функции [21]. Кроме того, терапия, связанная с лечением рака, может вызывать биологические изменения, которые приводят к повреждению сосудов головного мозга, а также окислительному стрессу и воспалению. Метотрексат вызывает эпигенетические изменения и препятствует восстановлению свободных радикалов [11]. Возможно, именно из-за этих механизмов излеченные от ОЛЛ в детстве, имеют повышенный риск снижения нейрокогнитивного функционирования в отдаленные сроки.

В некоторых работах проведен поиск прогностических маркеров нейрокогнитивных дефицитов. В исследовании Elens I и соавт., показано, что нейрокогнитивные нарушения, вызванные химиотерапией у взрослых, излеченных от лейкоза в детстве, связаны с уровнем фосфорилированного тау-протеина в спинномозговой жидкости. Авторы приходят к выводу, что уровень тау-протеина в спинномозговой жидкости является предиктором нейрокогнитивных последствий [22].

Khan RB., и соавт. анализировали последствия судорог у 62 детей излеченных от лейкозов или лимфом, медиана наблюдения составила 6,5 лет с момента первых приступов. Этиология приступов во время лечения включала интратекальное или системное введение МТХ, лейкоэнцефалопатию, или кровоизлияние в мозг или тромбоз, менингит. Показано, при отсутствии контроля над приступами с помощью противосудорожных препаратов, после их отмены, имеется риск повторных приступов в отдаленные сроки [23].

Таким образом, у пациентов, излеченных от лимфоидных опухолей в детском возрасте, ХТ и лучевая профилактика поражения ЦНС в отдаленные сроки может приводить к структурным изменениям головного мозга и нейрокогнитивным последствиям (снижению памяти, внимания, эмоциональным расстройствам). Однако, имеются и противоположные мнения о том, что терапия ОЛЛ не приводит к когнитивным дефицитам. Факторами риска нейротоксических эффектов в отдаленный период являются применения МТХ в высоких дозах, интратекальное введение МТХ, облучение головного мозга с целью профилактики поражения ЦНС и младший возраст ребенка на момент установления диагноза. Прогностическим маркером нейрокогнитивных последствий может быть уровень тау-протеина в спинномозговой жидкости.

Отдаленная периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия (НП), вызванная винкристином, является распространенным побочным эффектом ХТ у детей с лимфоидными опухолями. При превышении дозы винкристина возникает НП в результате действия на субъединицу β -тубулина микротрубочек – компонента аксонов нервных волокон, с постепенным, прогрессирующим поражением сенсорных и моторных волокон. Винкрестин вызывает НП посредством сложного механизма повреждения, который затрагивает не только

микротрубочки, но и эндотелий и митохондрии нервных клеток [24]. В экспериментальном исследовании Feras M., et. al., была обнаружена связь между электрофизиологическими и гистологическими изменениями, характеризующимися дегенерацией аксонов и относительной демиелинизацией в результате применения винкристина. Показано, что винкрестин вызывает периферическую сенсорно-моторную нейропатию аксонального типа [25].

НП, вызванная винкристином, может быть сенсорной, моторной и/или вегетативной, что часто ограничивает его применение при лечении детей с ОЛЛ и НХЛ, приводит к инвалидности и снижению качества жизни пациентов. Сенсорная НП проявляется в виде парестезии, онемения ладоней и стоп по типу «перчаток» и «носков», ухудшения тактильной, температурной чувствительности, боли [24]. Для НП, вызванной винкристином, наиболее характерным является нарушение моторной функции, с проявлениями слабости в конечностях, трудностью при ходьбе, снижением глубоких сухожильных рефлексов. Поражение, как правило, симметрично. Вегетативная НП может сопровождаться ортостатической гипотензией. В патогенезе НП, вызванной винкристином, участвуют как факторы риска, связанные с пациентом (возраст, раса, этническая принадлежность и генетические полиморфизмы), так и факторы риска, связанные с лечением (доза, время инфузии и взаимодействие препаратов). Симптомы возникают после нескольких недель от начала терапии и могут сохраняться в течение нескольких лет после завершения лечения, что сопровождается снижением качества жизни пациентов [24].

Имеются данные, что в течение первого года лечения винкристином частота встречаемости НП достигает 78% у детей с ОЛЛ и возникает преимущественно у детей старшего возраста [26].

Возникновение НП связанной с винкристином, как показано в работе Ramchandren S., et. al., отмечено у 29,7% пациентов, завершивших лечение по поводу ОЛЛ и проявлялось снижением моторной функции, вследствие НП [27].

По данным Tay Ch. G., et.al., у 16% из 101 пациента, излеченного от ОЛЛ, в сроки от 2 до 10 лет, выявляется клиническая и электрофизиологическая периферическая нейропатия. Авторы рассматривают НП как поздний эффект ХТ, что значительно влияет на качество жизни пациентов в физическом и социальном аспекте [28].

В некоторых работах сообщается о негативном влиянии лучевой терапии на периферическую нервную систему у детей, излеченных от ОЛЛ. Krocicka S, et.al., анализировали клинические и электрофизиологические характеристики полинейропатии с учетом лучевой терапии у 215 детей, излеченных от ОЛЛ в сроки от 0,3 до 20,9 лет после завершения лечения. Показано, что симптомы клинически значимой нейропатии имелись у 51,6% пациентов, при этом демиелинизирующие проявления отмечались чаще, по сравнению с изолированными аксональными изменениями по данным электронейромиографического исследования. Моторно-сенсорная нейропатия была наиболее часто встречающейся патологией. Кроме того, с помощью электромиографического исследования впервые было показано негативное воздействие лучевой терапии на параметры проводимости периферических нервов [29].

НП, вызванная винкристином, может сохраняться длительно, что влияет на функции и качество жизни пациентов в отдаленные сроки. По данным Postma T.J., et.al., симптомы нейропатии, вызванной винкристином, обратимы, однако сенсорные нарушения сохраняются дольше, чем двигательные. У 1/3 пациентов с НХЛ сохранялись сенсорные нарушения в течение 34 месяцев после прекращения терапии [30]. Аксональное повреждение нервов обратимо за счет регенерации поврежденных аксонов, однако этот процесс протекает в течение нескольких месяцев, и часто аксональная регенерация бывает неполной. Это связано с тем, что микротрубочки нервов обладают меньшей способностью к регенерации, чем миелин.

В ряде работ показано, что специфические полиморфизмы в генах, могут иметь предрасположенность к токсичности винкристина. Исследование генетических ассоциаций токсичности у детей с ОЛЛ к винкристину обнаружило полиморфизм rs924607 в гене промотора *CEP72*, который был связан с НП, вызванной винкристином. Этот ген кодирует центросомальный белок, участвующий в формировании микротрубочек. При аномалии отдельных вариантах *CEP72*, винкрестин связывается с участком на микротрубочках и блокирует их образование, повышая риск НП [31].

При развитии выраженной нейротоксичности во время лечения иногда требуется изменение схем противоопухолевого лечения. Одним из таких подходов является замена винкристина другими менее нейротоксичными препаратами. Бортезомиб, ингибитор протеасом, применяющийся для лечения множественной миеломы, был предложен в качестве альтернативы винкристину для детей с ОЛЛ. Joshi J., и соавт. сообщают о значительном снижении числа возникновения нейропатии и сопоставимом эффекте, измеряемом по частоте рецидивов, у пациентов, переведенных с винкристина на бортезомиб [32].

Имеются данные о значении сывороточных белков в прогнозировании нейротоксичности, вызванной химиотерапией. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF -Brain-Derived Neurotropic Factor) – это фактор роста нейронов, который играет важную роль в поддержании нервной системы. В исследовании Azoulay D., и соавт., оценивали уровень белка BDNF в периферической крови и однонуклеотидный полиморфизм (SNP) с заменой валина на метионин в кодоне 66 (Val66Met), в качестве потенциальных биомаркеров для раннего выявления периферической нейропатии, вызванной химиотерапией, у пациентов с НХЛ и множественной миеломой. Показано, низкие уровни белка BDNF в сыворотке крови до начала лечения коррелируют с развитием нейропатии, вызванной химиотерапией. Определение уровня белка BDNF перед началом химиотерапии может быть полезным инструментом для оценки риска нейротоксичности, вызванной химиотерапией и превентивной коррекции дозы винкристина или бортезомиба [33].

Таким образом, отдаленная нейротоксичность у лиц, излеченных от ОЛЛ и НХЛ, проявляется в виде периферической моторно-сенсорной нейропатии, вызванной винкристином, что ухудшает физическое состояние. Факторами риска НП является разовая доза винкристина, время инфузии, возраст пациента, лучевая терапия, генетическая предрасположенность к токсичности.

Таким образом, в результате анализа литературы, в настоящее время не определены прогностические параметры отдаленных нейротоксических эффектов у детей с ЛО. Недостаточно изучены вопросы наблюдения за пациентами в отдаленные сроки.

Заключение

Учитывая наличие нейротоксических последствий химиотерапии у детей, излеченных от ЛО, в отдаленные сроки, необходимо уделять особое внимание оценке состояния центральной и периферической нервной системы и оценке у пациента факторов риска ещё до начала лечения. При необходимости требуется изменение схем противоопухолевого лечения, с целью снижения потенциальной токсичности – применение препаратов, защищающих нервную систему. Это, безусловно, требует мультидисциплинарного подхода на всех этапах лечения, а также регулярного наблюдения после химиотерапии за состоянием нейрокогнитивных функций и периферической нервной системы, вероятно, на протяжении всей жизни пациентов. В будущем следует шире использовать генетические маркеры предрасположенности к нейротоксичности. Такие подходы могли бы способствовать индивидуализации лечения, своевременной диагностике осложнений и разработке реабилитационных программ с целью улучшения качества жизни излеченных пациентов.

Список литературы / References

1. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, 2014.
2. Валиев Т.Т. Modern strategy of diagnostics and treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences / Rus. oncol. research center named after N.N. Blokhin, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 2014. (In Russ.).
3. Валиев Т.Т., Морозова О.В., Ковригина А.М., Махоннова Л.А., Шолохова Е.Н., Серебрякова И.Н., Попа А.В., Тупицын Н.Н., Менткевич Г.Л. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей. Гематология и трансфузиология. 2012. Т. 57. № 1. С. 3–9.
4. Valiev T.T., Morozova O.V., Kovrigina A.M., Makhonova L.A., Sholokhova E.N., Serebryakova I.N., Popa A.V., Tupitsyn N.N., Mentkevich G.L. Diagnostics and treatment of anaplastic large cell lymphomas in children. Hematology and transfusiology. 2012. Vol. 57. No. 1. P. 3–9. (In Russ.).
5. Беляева Е.С., Суслева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. РМЖ. Мать и дитя. 2020. Т. 3. № 2. С. 149–153.
6. Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The Importance of Intensive Chemotherapy for the Treatment of Children with Advanced Hodgkin Lymphoma. RMJ. Mother and Child. 2020. Vol. 3. No. 2. P. 149–153. (In Russ.).
7. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Капланская И.Б., Воробьев И.А., Самойлова П.С., Гордизе Л.А., Рыжикова Н.А., Валиев Т.Т., Гилязитдинова Е.А., Джулакян У.Л., Егорова Е.К., Звонков Е.Е., Красильникова Б.Б., Магомедова А.У., Марголин О.В., Марьян Д.С., Кременецкая А.М., Кравченко С.К., Воробьев А.И. Эффективность терапии различных вариантов анаплазированных крупноклеточных лимфом. Терапевтический архив. 2008. Т. 80. № 7. С. 33–37.
8. Vinogradova Yu.E., Lutsenko I.N., Kaplanskaya I.B., Vorobyov I.A., Samoilova P.S., Gorgidze L.A., Ryzhikova N.A., Valiev T.T., Gilyazitdinova E.A., Dzhulakyan U.L., Egorova E.K., Zvonkov E.E., Krasilnikova B.B., Magomedova A.U., Margolin O.V., Maryan D.S., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K., Vorobyov A.I. Efficiency of Therapy for Various Variants of Anaplastic Large T-Cell Lymphomas. Therapeutic archive. 2008. Vol. 80. No. 7. P. 33–37. (In Russ.).
9. Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии Беркиттоподобной лимфомы взрослых БПЛ-М-04: промежуточные результаты. Гематология и трансфузиология. 2006. Т. 51. № 6. С. 3–11.
10. Baryakh E.A., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K. et al. New short high-intensity protocol for the treatment of adult Burkitt-like lymphoma BPL-M-04: intermediate results. Hematology and transfusiology. 2006. Vol. 51. No. 6. P. 3–11. (In Russ.).
11. Шлива-Тытко П., Kaczmarek A., Lejman M., Zawitkowska Neurotoxicity J. Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy Int J Mol Sci. 2022 15:23(10):5515. doi: 10.3390/ijms2105515

12. Campbell J M, Bateman E, Stephenson M D, Bowen J M, Keefe D M, Peters M D J Methotrexate-induced toxicity pharmacogenetics: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses Cancer Chemother Pharmacol 2016 Jul;78(1):27–39. doi: 10.1007/s00280-016-3043-5.
13. Cheung Y T, Sabin ND, Reddick WE, Bhojwani D, et al. Leukoencephalopathy and long-term neurobehavioural, neurocognitive, and brain imaging outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy: a longitudinal analysis. The Lancet Haematology. 2016;3(10): e456–e466. doi: 10.1016/s2352-3026(16)30110-7.
14. Wen J, Maxwell RR, Wolf AJ, Spira M, et al. Methotrexate causes persistent deficits in memory and executive function in a juvenile animal model. Neuropharmacology. 2018;139:76–84. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.07.007
15. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021. Т. 8. № 4. С. 60–70.
16. Guryeva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021. Vol. 8. No. 4. P. 60–70. (In Russ.).
17. Taylor OA, Hockenbery MJ, McCarthy K, et al. Evaluation of Biomarkers of Oxidative Stress and Apoptosis in Patients With Severe Methotrexate Neurotoxicity: A Case Series. J Pediatr Oncol Nurs. 2015 Sep-Oct;32(5):320–5. doi: 10.1177/1043454214563409.
18. Childrens Oncology Group Long Term Follow-Up guidelines Version 5.0. 2018
19. Daerwylar E, Bargetzi M, Ofth M, et al. Late effects of high-dose methotrexate treatment in childhood cancer survivors – a systematic review BMC Cancer. 2022; 22: 267. Published online 2022 Mar 14. doi: 10.1186/s12885-021-09145-0
20. Kadan-Lottick N S, Zeltzer LK, Liu Qi, et al. Neurocognitive functioning in adult survivors of childhood non-central nervous system cancers. Natl Cancer Inst. 2010;102(12):881–93. doi: 10.1093/jnci/djq156.
21. Lofstad GE, Reinjell T, Hestad K, et al. Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy only. Acta Paediatr. 2009 Jan;98(1):180–6. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01055.x.
22. Mennes M, Stiers P, Vandenbussche E, et al. Attention and information processing in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. Pediatr Blood Cancer. 2005;44(5):478–86. doi: 10.1002/pbc.20147.PMID: 15918215
23. Jansen N C, Kingma A, Schuitema A. Post-treatment intellectual functioning in children treated for acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with chemotherapy-only: a prospective, sibling-controlled study Eur J Cancer. 2006;42(16):2765–72. doi: 10.1016/j.ejca.2006.06.014 PMID: 16935489.
24. Tabone MD, Leverger G. Outcome of children cured of acute lymphoblastic leukemia Bull Acad Natl Med. 2009;193(7):1519–28.
25. Кузнецова Е.И., Горбачевская Н.А. Биоэлектрическая активность головного мозга и функциональное состояние сосудов мозга у подростков с длительной ремиссией (5–12 лет), излеченных от лимфоидных опухолей. Онкопедиатрия. 2017, Том 4 № 2. С. 115–122 DOI: 10.15690/onco.v4i2.1705
26. Kuznetsova E.I., Gorbachevskaya N.L. Bioelectrical activity of the brain and the functional state of the brain vessels in adolescents with long-term remission (5–12 years) cured of lymphoid tumors. Oncoepidemiology. 2017, Vol. 4, No. 2, pp. 115–122. (In Russ.). DOI: 10.15690/onco.v4i2.1705
27. Zojac-Spychala O, Pawlak M, Karmelita-Katulska K et al. Anti-leukemic treatment-induced neurotoxicity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of reduced central nervous system radiotherapy and intermediate- to high-dose methotrexate. Leuk Lymphoma 2018;59(10):2342–2351. doi: 10.1080/10428194.2018.1434879.
28. Kesler SR, Wilburn RO, Reddick E, et al. Brain Network Connectivity and Executive Function in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Brain Connect. 2018;8(6):333–342. doi: 10.1089/brain.2017.057430
29. Eleni I, Deprez S, Danckaerts M, et al. Neurocognitive Sequelae in Adult Childhood Leukemia Survivors Related to Levels of Phosphorylated Tau J Natl Cancer Inst. 2017;109(7):
30. Khan RB, Morris EB, Pui CH, et al. Long-term outcome and risk factors for uncontrolled seizures after a first seizure in children with hematological malignancies J Child Neurol. 2014;29(6):774–81. doi: 10.1177/0883207313488675
31. Tiarico S., Romano A., Atlinà G., et al., Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy (VIPN) in Pediatric Tumors: Mechanisms, Risk Factors, Strategies of Prevention and Treatment. Int J Mol Sci. 2021;22(8):4112. doi: 10.3390/ijms22084112.
32. Feras MH, Farraq J., Hamdan B, et al. Vincristine-induced neuropathy in rat: electrophysiological and histological study. Exp Brain Res 2006; 173(2):334–45. doi: 10.1007/s00221-006-0499-2
33. Lavoie Smith EM, Li L, Chiang C, Thomas K, et al. Patterns and Severity of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. J Peripher Nerv Syst (2015) 20:37–46. doi: 10.1111/jjns.12114 – DOI – PMC – PubMed
34. Ramchandren S., Leonard M., Mody R. J., et al. Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. J Peripher. Nerv. Syst. 2009. Vol. 14, № 3. P. 184–189.
35. Tay Ch, G., Lee V. W. M., Ong L. Ch., et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Pediatr Blood Cancer. 2017 64(8). doi: 10.1002/pbc.26471. PMID: 28139029
36. Krocak S, Stepien K, Witek-Matył I, Klekawa T, Kapusta E, Biedron A, et al. Polyneuropathy in Acute Lymphoblastic Leukemia Long-Term Survivors: Clinical and Electrophysiological Characteristics With the Impact of Radiotherapy. Front Pediatr. 2021; 8:526235. doi: 10.3389/fped.2020.526235
37. Postma J F, Benard B A, Huijgens P C. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system J Neurooncol 1993 15(1):23–7. doi: 10.1007/BF01050259 PMID: 8384253
38. Diouf B, Evans W E. Pharmacogenomics of Vincristine-induced peripheral neuropathy: Progress continues. Clin.Pharmacol. Ther. 2019;105:315–317. doi: 10.1002/cpt.1209.
39. Joshi J, Tanner L, Gilchrist L, Boström B. Switching to Bortezomib may Improve Recovery From Severe Vincristine Neuropathy in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2019. 41:457–62. doi: 10.1097/MPH.0000000000001529
40. Azoulay D., Giryès S., Nasser R. et al. Prediction of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Patients with Lymphoma and Myeloma: the Roles of Brain-Derived Neurotrophic Factor Protein Levels and A Gene Polymorphism J Clin Neurol. 2019;15(4):511–516. https://doi.org/10.3988/jcn.2019.15.4.511

Статья поступила / Received 26.11.24

Получена после рецензирования / Revised 02.12.24

Принята в печать / Accepted 03.12.24

Сведения об авторе

Кузнецова Елена Ивановна, д.б.н, научный сотрудник отделения функциональной диагностики. ORCID: 0000-0001-9341-316X

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

Для переписки: Кузнецова Елена Ивановна. E-mail: kuznetsovaee@mail.ru

About author

Kuznetsova Elena I., Dr Bio Sci, senior researcher at Functional Diagnostics Dept. ORCID: 0000-0001-9341-316X

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

For correspondence: Kuznetsova Elena I. E-mail: kuznetsovaee@mail.ru

Для цитирования: Кузнецова Е.И. Отдаленные побочные эффекты нейротоксичности противоопухолевой терапии у детей, излеченных от лимфоидных опухолей. Медицинский алфавит. 2024; (32): 50–54. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-50-54

For citation: Kuznetsova E.I. Long-term side effects of neurotoxicity of antitumor therapy in children who survived lymphoid tumors. Medical alphabet. 2024; (32): 50–54. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-50-54



Лучевая терапия в комбинированном/комплексном лечении больных раком молочной железы I–II A, B стадий после подкожных/кожесохранных мастэктомий с одномоментной реконструкцией

Е. А. Рассказова¹, А. Д. Зикиряходжаев¹⁻³, А. Д. Каприн¹⁻³

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В настоящее время после подкожных/кожесохранных мастэктомий с одномоментной реконструкцией при раке I–II стадий необходимость выполнения лучевой терапии дискуссионна, особенно при наличии благоприятных подтипов или при достижении полной клинической регрессии после неoadъювантной полихимиотерапии.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное нерандомизированное исследование, в которое включены 1135 пациенток РМЖ, получившие лечение в МНИОИ им.П.А.Герцена с 2014 по 2023 годы, у всех пациенток хирургический этап включал выполнение подкожных/кожесохранных мастэктомий с одномоментной реконструкцией. Пациенты разделены на 2 группы – с и без лучевой терапии.

Результаты. Проанализированы рецидивы по группам в зависимости от клинических и морфологических особенностей опухолей, с подробным разбором полученных данных.

Выводы. Среди пациенток I–II A, B стадий РМЖ после ПМЭ/КМЭ с реконструкцией, включенных в исследование, риск рецидива за 5 лет составил 4,3±0,1 % случаев. Рецидив в группе с лучевой терапией составил 2,5±0,6%, без лучевой терапии 6,9±1,2% (p<0,05), таким образом лучевая терапия снижает риск развития рецидива на 4,4%. В нашем исследовании выявлены следующие критерии для назначения лучевой терапии в послеоперационном периоде: край резекции R 1, люминальный/нелюминальный HER2 позитивный тип, pN 1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, подкожная мастэктомия, лучевая терапия, рецидивы, метастазы, реконструкция молочной железы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Radiation therapy in the combined/complex treatment of patients with breast cancer I–II A, in stages after subcutaneous / skin-preserving mastectomies with simultaneous reconstruction

Е. А. Rasskazova¹, А. Д. Zikiryakhodzhaev¹⁻³, А. Д. Kaprin¹⁻³

¹Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Currently, after subcutaneous/skin-preserving mastectomies with simultaneous reconstruction in cancer of stages I–II, the need for radiation therapy is debatable, especially in the presence of favorable subtypes or when complete clinical regression is achieved after neoadjuvant polychemotherapy.

Materials and methods. A retrospective non-randomized study was conducted, which included 1135 breast cancer patients who received treatment at the P. A. Herzen Moscow State Medical Institute from 2014 to 2023, in all patients the surgical stage included subcutaneous/skin-preserving mastectomies with simultaneous reconstruction. The patients were divided into 2 groups – with and without radiation therapy.

Results. Relapses were analyzed by groups depending on the clinical and morphological features of tumors, with a detailed analysis of the data obtained.

Conclusion. Among patients I–IIA, in the stages of breast cancer after PME/CME with reconstruction included in the study, the risk of recurrence over 5 years was 4.3±0.1% of cases. The recurrence in the group with radiation therapy was 2.5±0.6%, without radiation therapy 6.9±1.2% (p0.05), thus radiation therapy reduces the risk of recurrence by 4.4%. In our study, the following criteria were identified for the appointment of radiation therapy in the postoperative period: resection margin R 1, luminal/non-luminal NONR 2 positive type, rN 1.

KEYWORDS: breast cancer, subcutaneous mastectomy, radiation therapy, relapses, metastases, breast reconstruction.

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

Актуальность

Лечение рака молочной железы (РМЖ) является актуальной проблемой и включает комплексный подход, при котором сочетают местное и системное лечение, в зависимости от стадии РМЖ, от объема хирургического вмешательства, от иммуногистохимического типа (ИГХ), от носительства мутаций, от сопутствующих заболеваний [1].

За последние два десятилетия лекарственная терапия стала важным этапом лечения при РМЖ, при этом таргетная терапия, постнеоадьювантная терапия позволяют увеличить общую выживаемость и общую безрецидивную выживаемость больных [2].

В случае выполнения органосохраняющих операций на молочной железе при раке выполнение лучевой терапии (ЛТ) является обязательным компонентом лечения, в настоящее время при I стадии РМЖ и люминальном типе А и возрасте пациентки старше 70 лет можно отказаться от проведения лучевой терапии [3, 4].

Показания к назначению лучевой терапии при выполнении мастэктомии с/без реконструкции при II А, В стадиях РМЖ остаются дискуссионными, особенно после неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) и достижения полной степени патоморфологического ответа (pCR).

Стандартным назначением постмастэктомической ЛТ является размер опухолевого узла более 5 см, измененных лимфатических узлов, включая N 1–3, а также положительного края R 1 [5–8].

Согласно рекомендациям РООМ при cT1–2N0M0 после мастэктомии с/без реконструкции ЛТ не показана при R 0, но возможна ЛТ при R 1, а также при наличии нескольких неблагоприятных факторов, таких как центральная или медиальная локализация опухолевого узла, или pT2, и хотя бы одного из факторов высокого риска развития рецидива: лимфоваскулярная инвазия, степень злокачественности G3, отрицательный статус по рецепторам эстрогенов [9].

Таким образом, нет четких показаний к проведению ЛТ после мастэктомии при II А, В стадий РМЖ.

Побочные эффекты от ЛТ известны: увеличение частоты и степени капсулярной контрактуры в случае реконструкции имплантатами, а при использовании лоскутной методики развитие жирового некроза в отдаленном периоде, что приводит к повторным хирургическим вмешательствам и часто неоднократным [10–11].

В данной статье проведен анализ влияния клинических данных, морфологических особенностей опухоли, а также проведение ЛТ на частоту возникновения рецидивов.

Для снижения частоты осложнений, связанных с постмастэктомической ЛТ возможно выявить группу пациенток с низким риском возникновения рецидивов РМЖ, чтобы исключить данным пациенткам назначения ЛТ.

Целью исследования исключение лучевой терапии без ухудшения онкологических результатов лечения пациенток РМЖ I–II А, В стадий после выполнения подкожных/кожесохраняющих мастэктомий с реконструкцией.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное нерандомизированное исследование, в которое включены 1135 пациенток РМЖ, получивших лечение в МНИОИ им. П. А. Герцена с 2014 по 2023 годы, у всех пациенток хирургический этап включал выполнение подкожных/кожесохраняющих мастэктомий с одномоментной реконструкцией.

Число хирургических вмешательств составило 1177 в исследуемых группах из-за двухстороннего вмешательства у 42 пациенток с диагнозом первично-множественного синхронного РМЖ (ПМСР).

Для реконструкции молочной железы использовали лоскутные методики или алломатериалы (экспандеры/имплантаты). Пациенты разделены на 2 группы:

- I группа – хирургические вмешательства с лучевой терапией на молочную железу ± регионарные зоны (n=728);
- II группа – хирургические вмешательства без лучевой терапии (n=449).

Средний возраст пациенток составил $41 \pm 1,3$ года. Распределение больных по стадиям РМЖ, пациентки с 0 стадией (8 человек), включенные в исследование за счет ПМСР молочных желез, представлены в *таблице 1*.

Биопсия сторожевого лимфатического узла выполнена 552 больным (48,6%).

Гистологические типы представлены: cancer in situ – 8 (0,7%), инвазивный рак без признаков специфичности – 945 (80,3%), инвазивный дольковый рак – 129 (11%), комбинированный рак – 45 (3,8%), редкие формы рака – 50 (4,2%) случаев.

Мультицентричность опухолевых узлов в молочной железе диагностирована при плановом гистологическом исследовании в 230 (19,5%) случаев. При этом мультицентричность среди инвазивного рака без признаков специфичности выявлена в 16,7%, а при инвазивном дольковом раке в 37,2%.

Распределение по иммуногистохимическим типам РМЖ: люминальный тип В HER2 негативный выявлен в 418 (35,7%) случаев, люминальный тип А – в 298 (25,5%), тройной негативный тип – в 224 (19,1%), люминальный тип В HER2 позитивный – в 133 (11,4%), нелюминальный HER2 позитивный – в 96 (8,3%) случаев.

Неоадьювантная полихимиотерапия (НАПХТ) включала следующие схемы лечения и число курсов: 4АС+4Т, 6ТСН, 6ТСН+пертузумаб, при тройном негативном типе – 4АС+4ТР. Число пациенток с НАПХТ 344 (30,3%).

Таблица 1
Распределение больных РМЖ по стадиям

Стадии	Число (абс.%)
0	8 (0,7)
I	474 (40,3)
IIA (T1N1M0)	173 (14,7)
IIA (T2N0M0)	298 (28,3)
IIВ (T2N1M0)	224 (19)
Всего	1177 (100%)

Подкожная мастэктомия с реконструкцией выполнена у 730 (62%), кожносохранная мастэктомия с реконструкцией у 447 (38%) случаев.

Адьювантная полихимиотерапия выполнена в 42%, лучевая терапия в 62%, таргетная терапия в 17%, гормональная терапия в 70%.

Клинико-морфологические характеристики I и II групп представлены в *таблице 2*.

Статистический анализ данных исследования выполнен с использованием программы SPSS. Показатель вариабельности *m* представляет ошибку среднего, для отношения шансов был рассчитан 95% доверительный интервал. Параметрический критерий, применяемый для анализа полученных данных в статье это Т-критерий Стьюдента.

Результаты

Проанализируем зависимость локального рецидива РМЖ от клинических, морфологических особенностей, а также от проведения или отсутствия ЛТ после мастэктомии с реконструкцией.

Частота рецидивов в I и II группах различается статистически значимо и составляет 18/728 (2,5±0,6%) и 31/449 (6,9±1,2%) случаев соответственно ($p=0,009$, критерий Т – 2,61).» Отношение шансов OR = 0,41 (95%, ДИ 0,21–0,82).

При добавлении лучевой терапии в послеоперационном периоде снижается риск рецидива РМЖ.

Проанализируем зависимость локального рецидива от молекулярно-биологического типа РМЖ.

При люминальном типе А риск рецидива в I группе 4/124 (3,2±1,6%) случаев, во II группе – 11/174 (6,3±1,8%) случаев, OR 0,51 (0,16 до 1,56, 95%), при люминальном типе В в I группе – 4/285 (1,4±0,7%) случаев, во II группе – 10/133 (7,5±2,3%) случаев, OR 0,18 (0,05 до 0,58, 95%) при тройном негативном типе в I группе – 6/170 (3,5±1,4%), во II группе рецидивы 2/54 (3,7±2,6%), OR 0,95 (0,19 до 4,58), при люминальном типе В HER2 позитивном риск развития рецидива в I группе – 3/89 (3,3±1,9%), во II группе 4/44 (9±4,3%) случаев, OR 0,37 (0,08 до 1,58, 95%), при нелюминальном HER2 позитивном в I группе – не было рецидивов, во II группе 5/31 (16,1±6,6%) случаев. Соответственно наибольший процент рецидивов выявлен при люминальном/нелюминальном HER2 подтипе, и, пациентки с данным подтипом должны получать как обязательный этап лучевую терапию.

Проанализируем влияние ЛТ на риск локального рецидива в зависимости от гистологических форм РМЖ.

При инвазивном протоковом раке риск рецидива в I группе 15/604 (2,5±0,6%) случаев, во II группе – 26/341 (7,6±1,4%), OR = 0,32 (0,16 до 0,61, 95%) $p>0,05$, при инвазивном дольковом раке в I группе риск рецидива 2/81 (2,5±1,7%) случаев, во II группе – 1/48 (2,1±2%) случаев, OR = 1,18 (0,11 до 12,72), $p<0,05$. Таким образом, гистологическая структура опухоли и проведенная лучевая терапия связаны только с инвазивным протоковым раком, и, напротив, на риск рецидива при инвазивном дольковом раке фактор наличия или отсутствия ЛТ не влияет, что может быть обусловлено отсутствием чувствительности инвазивного долькового рака к ЛТ.

Таблица 2
Распределение больных РМЖ с/без ЛТ в зависимости от клинико-морфологических факторов

Факторы	I группа	II группа
Стадия РМЖ		
0	-	8 (100%)
I	200 (42,2%)	274 (57,8%)
IIA T2N0M0	212 (71,4%)	86 (28,6%)
IIA T1N1M0	122 (70,5%)	51 (29,5%)
IIB	200 (89,3%)	24 (10,7%)
ИГХ типы		
Люминальный А	124 (41,6%)	174 (58,4%)
Люминальный В	285 (68,2%)	133 (31,8%)
Люминальный В HER2 позитивный	89 (67%)	44 (33%)
HER2 позитивный	65 (67,7%)	31 (32,3%)
Тройной негативный	170 (76%)	54 (24%)
Гистологический тип РМЖ		
Протоковый	604 (64%)	341 (36%)
Дольковый	81 (63%)	48 (37%)
Комбинированный	27 (60%)	18 (40%)
Редкие формы	21 (42%)	29 (58%)
Степень дифференцировки		
G1	18 (30%)	42 (70%)
G2	386 (57%)	295 (43%)
G3	309 (79,6%)	79 (20,4%)
Состояние регионарных лимфатических узлов		
N0	411 (52,8%)	367 (47,2%)
N1	322 (81%)	75 (19%)
Лимфоваскулярная инвазия		
Есть	110 (80%)	28 (20%)
Нет	623 (60%)	416 (40%)
Уровень Ki-67		
Менее 40	426 (55%)	346 (45%)
Более 40	307 (77,3%)	90 (22,7%)
Мультицентричность		
Есть	172 (75%)	58 (25%)
Нет	561 (61%)	386 (39%)
Состояние края R		
R1	105 (74,5%)	36 (25,5%)
R0	627 (60,5%)	409 (39,5%)

При положительном крае резекции R1 риск локального рецидива в I группе 2/105 (1,9±1,3%) случаев, во II группе – 6/36 (16,7±6,1%) случаев, OR = 0,11 (0,02 до 0,54, 95%) $p>0,05$; при крае резекции R0 риск рецидива в I группе 15/627 (2,4±0,6%) случаев, во II группе – 26/409 (6,3±0,3%) случаев, OR = 0,37 (0,19 до 0,69), $p>0,05$.

Состояние лимфатических узлов и риск локального рецидива РМЖ: при cN0 в I группе рецидив выявлен в 11/411 (2,7±0,8%) случаев, во II группе – 24/367 (6,5±1,3%), OR=0,4 (0,2 до 0,82, 95%), $p>0,05$, при cN1 в I группе риск рецидива 6/322 (1,9±0,8%) случаев, во II группе – 8/75 (10,7±3,6%) случаев, OR = 0,17 (0,06 до 0,48), $p>0,05$.

Таким образом, проведение ЛТ при поражении лимфатических узлов снижает риск развития рецидива, а при отсутствии ЛТ в группе cN1 риск рецидива самый высокий и составил 10,7%, соответственно метастатическое поражение лимфатического узла является показанием к назначению ЛТ.

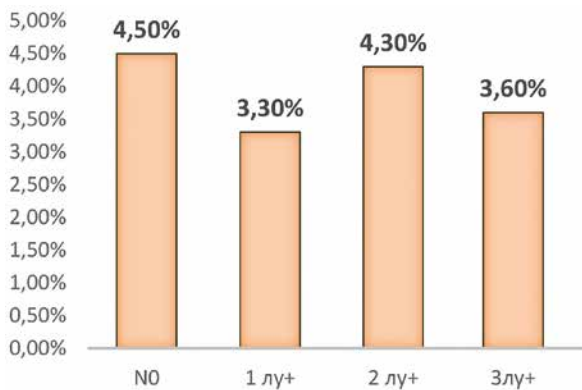


Рисунок 1. Рецидивы в зависимости от статуса лимфатических узлов при РМЖ

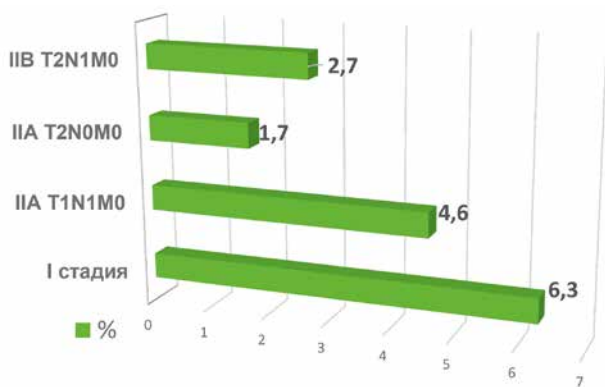


Рисунок 2. Зависимость частоты рецидива от стадии РМЖ

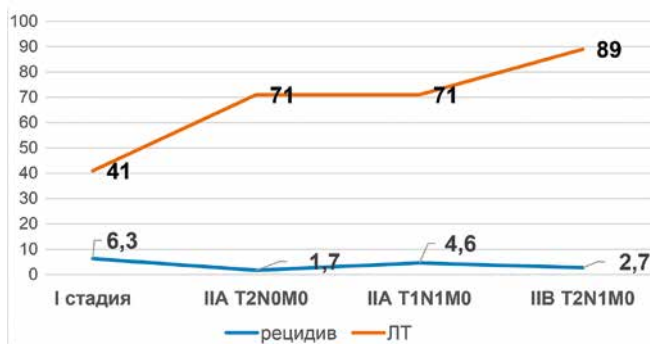


Рисунок 2. Зависимость частоты рецидива от стадии РМЖ

На *рисунке 1* представлена частота локального рецидива в зависимости от количества пораженных лимфатических узлов, наибольший процент рецидива диагностирован в группе с 2 пораженными метастатическими лимфатическими узлами.

Группа пациенток с НАПХТ составила 348, без НАПХТ 787 пациенток, в группе с сN1 и конверсией в урN0 риск рецидива составил $2,6 \pm 0,6\%$, в группе без конверсии урN1 – риск рецидива диагностирован $3,0 \pm 1,1\%$, поэтому вопрос о постмастэктомической ЛТ в случае конверсии измененных лимфатических узлов остается актуальным и дискутабельным.

Зависимость локального рецидива от стадии РМЖ: при I стадии – $9/200$ ($4,5 \pm 1,5\%$) случаев, во II группе – $21/274$ ($7,7 \pm 1,6\%$) случаев, при II A ст (T2N0M0) рецидив в I группе – $3/212$ ($1,2 \pm 0,7\%$) случаев, во II группе – $2/86$

($2,3 \pm 1,6\%$) случаев, при II A ст (T1N1M0) рецидив в I группе – $6/122$ ($5 \pm 2\%$) случаев, во II группе – $4/51$ ($7,8 \pm 3,8\%$) случаев, при II B стадии в I группе рецидив выявлен в $4/200$ ($2 \pm 0,9\%$) случаев, во II группе – $2/24$ ($8,3 \pm 5,8\%$) случаев.

Зависимость рецидива от стадии РМЖ показала следующую зависимость – в группе без ЛТ выше% рецидива, особенно в самой большой группе без ЛТ при I стадии (274 пациентки), соответственно размер опухолевого узла не является основным фактором к назначению или отсутствию ЛТ, необходимо проанализировать другие факторы, которые увеличивают риск рецидива.

На *рисунке 2* представлена частота рецидива РМЖ в зависимости от стадии, при этом на 1 месте по рецидивам диагностирована I стадия, а самый минимальный процент рецидива диагностирован при II A стадии T2N0M0 – $1,7\%$.

Зависимость локального рецидива от степени злокачественности опухоли при G2 в I группе $7/386$ ($1,8 \pm 0,7\%$) случаев, во II группе – $22/295$ ($7,5 \pm 1,5\%$) случаев, OR = 0,24 (0,1 до 0,55, 95%), при G3 в I группе – риск рецидива $9/309$ ($2,9 \pm 0,9\%$) случаев, во II группе – $6/79$ ($7,6 \pm 3\%$) случаев, OR = 0,38 (0,14 до 1,04, 95%). Статистической разницы при G3 не выявлено. В группе без ЛТ выше риск рецидива, но не зависит от степени злокачественности опухолевого узла.

На *рисунке 3* представлен процент рецидива РМЖ и пациенток с проведенной ЛТ. Так, при I стадии процент пациенток с ЛТ составил 41%, а при II B стадии 89%.

При оценке зависимости локального рецидива от наличия лимфоваскулярной инвазии выявлена следующая закономерность: в I группе – $4/110$ ($2,3 \pm 1,4\%$) случаев, во II группе – $3/28$ ($10,7 \pm 6\%$), OR 0,33 (0,08 до 1,43, 95%), при отсутствии лимфоваскулярной инвазии риск рецидива в I группе – $13/623$ ($2,1 \pm 0,6\%$) случаев, во II группе – $29/416$ ($6,9 \pm 1,2\%$), OR 0,29 (0,15 до 0,56, 95%) случаев. Таким образом, по данным NSSN, наличие лимфоваскулярной инвазии является показанием для назначения ЛТ, что подтверждается нашими данными.

Зависимость уровня Ki-67% и риск развития локального рецидива при уровне Ki<40% в I группе – $10/426$ ($2,5 \pm 0,8\%$) случаев, во II группе – $24/346$ ($7 \pm 1,4\%$) случаев, OR = 0,33 (0,16 до 0,69, 95%), p<0,05; при уровне Ki>40% в I группе – $10/307$ ($3,3 \pm 1\%$) случаев, во II группе – $5/90$ ($5,5 \pm 2,4\%$) случаев, OR = 0,58 (0,2 до 1,67, 95%), p>0,05.

При анализе частоты рецидивов от уровня Ki-67 выявлена зависимость – при уровне Ki-67 до 40% во II группе частота выше по сравнению с I группой.

Проанализируем количество опухолевых узлов и риск развития локального рецидива.

Мультицентричность и риск локального рецидива РМЖ: в I группе вероятность рецидива составила $4/172$ ($2,3 \pm 1,1\%$), во II группе $4/61$ ($6,6 \pm 3,2\%$), OR 0,35 (0,09 до 1,37, 95%) p>0,05, а при уницентричной опухоли рецидив в I группе диагностирован – $16/561$ ($2,9 \pm 0,7\%$) и во II группе – $25/386$ ($6,5 \pm 1,3\%$) случаев, OR 0,44 (0,23 до 0,81, 95%), p>0,05.

Различий в частоте рецидивов при мультицентричном и уницентричном росте опухолей в нашем исследовании не выявлено, соответственно, объем хирургического вмешательства при мультицентричном процессе является достаточным в онкологическом плане.

В группе с ЛТ (I группа) общая 5 летняя выживаемость составила 98%.

В группе без ЛТ (II группа) общая 5 летняя выживаемость составила 97,5%.

Бессобытийная выживаемость в I группе составила 93%, во II группе – 87,5%.

Выводы

У больных I–II A, B стадий РМЖ после ПМЭ/КМЭ с реконструкцией, включенных в исследование, риск рецидива за 5 лет составил 4,3±0,1% случаев.

Рецидив в группе с лучевой терапией составил 2,5±0,6%, без лучевой терапии 6,9±1,2% ($p<0,05$), что говорит о снижении риска рецидива после лучевой терапии на 4,4%.

Мультицентричность опухолевых узлов среди случаев инвазивного рака без признаков специфичности выявлена в 16,7%, а при инвазивном дольковом раке в 37,2%.

При инвазивном протоковом раке риск рецидива в I группе 15/604 (2,5±0,6%) случаев, во II группе – 26/341 (7,6±1,4%), OR = 0,32 (0,16 до 0,61, 95%) $p>0,05$, при инвазивном дольковом раке в I группе риск рецидива 2/81 (2,5±1,7%) случаев, во II группе – 1/48 (2,1±2%) случаев, OR = 1,18 (0,11 до 12,72), $p<0,05$.

Согласно клиническим рекомендациям при положительном крае R 1 необходима постмастэктомическая ЛТ, и по нашим данным риск локального рецидива в I группе диагностирован в 1,9±1,3% случаев, во II группе – в 16,7±6,1% случаев, т.е. назначение ЛТ показано при крае резекции R 1.

При анализе взаимосвязи состояния лимфатических узлов и постмастэктомической ЛТ выявлена следующая зависимость: при cN0 разница в группах статистически не достоверна, в группе pN 1 с лучевой терапией риск рецидива – 1,9±0,8%, без лучевой терапии риск развития рецидива составил 10,5±3,6% ($T=3,96$, $p<0,05$), разница статистически достоверна.

В нашем исследовании выявлены следующие показания для назначения лучевой терапии в послеоперационном периоде: край резекции R 1, люминальный/нелюминальный HER2 позитивный тип, pN 1.

Необходим дальнейший поиск предикторов риска рецидива РМЖ для выработки показаний к лучевой терапии после ПМЭ/КМЭ при I–IIA, B стадий.

Список литературы / References

1. Рассказова Е. А., Зикиряходжаев А. Д., Хмелевский Е. В. Лучевая терапия при раке молочной железы pT1–3N0–1M0 после мастэктомии или подкожной/кожесохранной мастэктомии с реконструкцией. Обзор литературы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2023. – Т. 68, № 3. – С. 39–45. – DOI 10.33266/1024-6177-2023-68-3-39-45.
2. Rasskazova E. A., Zikiryakhodzaev A. D., Khmelevsky E. V. Radiation therapy for breast cancer T1–3N0–1M0 after mastectomy or subcutaneous/skin-preserving mastectomy with reconstruction. Literature review // Medical radiology and radiation safety. – 2023. – Vol. 68, No. 3. – pp. 39–45. – DOI 10.33266/1024-6177-2023-68-3-39-45.
3. Huo X, Li J, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, Du F, Zhao J. The role of capecitabine-based neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2021 Jan 19;21(1):78. doi:10.1186/s12885-021-07791-y.
4. Ортабаева Д. Р., Зикиряходжаев А. Д., Рассказова Е. А., Токаев В. К., Хмелевский Е. В. Качество жизни пациенток старше 65 лет с раком молочной железы после органосохраняющего лечения с проведением лучевой терапии и без таковой // Врач. – 2023. – Т. 34, № 3. – С. 57–59. – DOI 10.29296/25877305-2023-03-11
5. Ortabaeva D. R., Zikiryakhodzaev A. D., Rasskazova E. A., Tokaev V. K., Khmelevsky E. V. Quality of life of patients over 65 years of age with breast cancer after organ-preserving treatment with and without radiation therapy // Doctor. – 2023. – Vol. 34, No. 3. – pp. 57–59. – DOI 10.29296/25877305-2023-03-11
6. Hong M J, Lum S S, Dupont E, Howard-McNatt M, Chiba A, Levine EA, Gass JS, Gallagher K, Fenton A, Murray M, Solomon NL, Ollila DW, Lazar M, Namm JP, Walters LL, Chaggar AB; SHAVE2 Investigators. Omission of Radiation in Conservative Treatment for Breast Cancer: Opportunity for De-escalation of Care. J Surg Res. 2022 Nov;279:393–397. doi: 10.1016/j.jss.2022.06.036.
7. Verma R, Chandarana M, Barrett J, Anandadas C, Sundara Rajan S. Post-mastectomy radiotherapy for women with early breast cancer and one to three positive lymph nodes. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jun 16;6(6): CD014463. doi: 10.1002/14651858.CD014463.pub2.
8. Jafer F, Malki S, Akram M, Gulwarisdotter T, Karakatsanis A, Valachis A. Postmastectomy radiation therapy in breast cancer patients with micrometastatic disease in sentinel node dissection: A cohort study and meta-analysis. Clin Transl Radiat Oncol. 2024 Mar 25;46:100770. doi: 10.1016/j.ctro.2024.100770.
9. Gregucci F, De Santis MC, Lozza L, Fiorentino A. Postmastectomy radiation therapy in women with T1–T2 tumors and 1 to 3 positive lymph nodes: analysis of the breast international group 02–98 trial. Transl Cancer Res. 2019 Mar;8(Suppl 2): S84–S86. doi: 10.21037/10.21037/10.21037. PMID: 35117069; PMCID: PMC 8798750.
10. Everett AS, De Los Santos JF, Boggs DH. The Evolving Role of Postmastectomy Radiation Therapy. Surg Clin North Am. 2018 Aug;98(4):801–817. doi: 10.1016/j.suc.2018.03.010. Epub 2018 May 28. PMID: 30005775.
11. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ, 2024:240
12. The gold standard for the prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of breast cancer patients, 2024:240
13. Дуадзе И. С., Каприн А. Д., Зикиряходжаев А. Д. и др. Влияние лучевой терапии на развитие осложнений при одномоментной аутологичной реконструкции молочной железы DIEP-лоскутом у больных раком молочной железы // Современная онкология. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 68–72. – DOI 10.26442/18151434.2023.1.202080.
14. Duadze I. S., Kaprin A. D., Zikiryakhodzaev A. D. and others. The effect of radiation therapy on the development of complications in simultaneous autologous breast reconstruction with a DIEP flap in breast cancer patients // Modern oncology. – 2023. – Vol. 25, No. 1. – pp. 68–72. – DOI 10.26442/18151434.2023.1.202080.
15. Munder B, Andree C, Witzel C, et al. The DIEP Flap as Well-established Method of Choice for Autologous Breast Reconstruction with a Low Complication Rate – Retrospective Single-centre 10-Year Experience. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2020;80(6):628–38. DOI: 10.1055/a-1116-2102

Статья поступила / Received 25.11.24
Получена после рецензирования / Revised 30.11.24
Принята в печать / Accepted 02.12.24

Сведения об авторах

Рассказова Елена Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹. E-mail: rasskaz2@yandex.ru eLibrary SPIN: 5476–1500. ORCID: 0000-0003-0307-8252

Зикиряходжаев Азизжон Дилшодович, д.м.н., профессор, руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи¹, профессор кафедры онкологии², профессор кафедры онкологии³. E-mail: aziz@mail.ru eLibrary SPIN: 8421–0364. ORCID: 0000-0001-7141-2502

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор¹. eLibrary SPIN: 1759–8101. ORCID: 0000-0001-8784-8415

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патрисии Лумумбы», Москва, Россия

Автор для переписки: Рассказова Елена Александровна. E-mail: rasskaz2@yandex.ru

Для цитирования: Рассказова Е. А., Зикиряходжаев А. Д., Каприн А. Д. Лучевая терапия в комбинированном/комплексном лечении больных раком молочной железы I–II A, B стадий после подкожной/кожесохранной мастэктомии с одномоментной реконструкцией. Медицинский алфавит. 2024; (32): 55–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-55-59>

About authors

Rasskazova Elena A., PhD Med, researcher at Dept of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin¹. E-mail: rasskaz2@yandex.ru eLibrary SPIN: 5476–1500. ORCID: 0000-0003-0307-8252

Zikiryakhodzaev Azizjon D., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin¹, professor at Dept of Oncology², professor at Dept of Oncology³. E-mail: aziz@mail.ru eLibrary SPIN: 8421–0364. ORCID: 0000-0001-7141-2502

Kaprin Andrey D., academician of the Russian Academy of Sciences, DM Sci (habil.), professor, director¹. eLibrary SPIN: 1759–8101. ORCID: 0000-0001-8784-8415

¹Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Corresponding author: Rasskazova Elena A. E-mail: rasskaz2@yandex.ru

For citation: Rasskazova E. A., Zikiryakhodzaev A. D., Kaprin A. D. Radiation therapy in the combined/complex treatment of patients with breast cancer I–II A, B stages after subcutaneous / skin-preserving mastectomies with simultaneous reconstruction. Medical alphabet. 2024; (32): 55–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-55-59>



Состояние онкологической помощи в России: злокачественные новообразования полости носа, среднего уха и придаточных пазух, распространенность и выживаемость больных (клинико-популяционное исследование)

В. М. Мерабишвили¹, З. А.-Г. Раджабова¹, Е. В. Левченко¹, А. Б. Васильев², М. А. Раджабова¹, Д. А. Чуглова¹, А. Л. Попова¹, М. О. Кустов^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский региональный благотворительный общественный фонд «Профилактика рака», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В соответствии с международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10), к злокачественным новообразованиям (ЗНО) полости носа и придаточных пазух относятся рубрики с подрубриками С30 и С31. В мировой и отечественной статистике сводные данные по заболеваемости обобщаются суммарно по двум рубрикам, С30 и С31. С созданием Популяционного ракового регистра (ПРР) Северо-Западного федерального округа (СЗФО) РФ у нас появилась возможность проводить исследования по распространенности, а главное по расчёту выживаемости больных ЗНО по любой рубрике МКБ-10. Наша база данных (БД) ПРР СЗФО РФ насчитывает более 1,5 млн наблюдений, что позволяет рассматривать особенности распространенности ЗНО по редким группам ЗНО. Население СЗФО РФ составляет 13,9 млн человек, что больше населения Белоруссии, Латвии и Эстонии вместе взятых.

Цель исследования. На БД вновь созданной ПРР СЗФО РФ изучить закономерности распространенности и выживаемости больных ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух с учётом детальной локализационной структуры по подрубрикам: С30.0.1 и С31 с подрубриками С31.0.1–3.8.9.

Материалы и методы. Материалом исследования являются данные Международного агентства по исследованию рака (МАИР), справочники МНИОИ им. П. А. Герцена и НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова. Обработка данных осуществлялась с помощью лицензионных программ MS Excel 2013–2016 и STATISTICA 6.1. Для расчёта выживаемости использовалась модифицированная программа EUROCARE. В основу расчётов положена БД ПРР Санкт-Петербурга и СЗФО РФ.

Результаты и обсуждение. Проведённое исследование с анализом распространенности, оценкой качества учёта и выживаемости онкологических больных со ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух, подтвердило редкость возникновения данной патологии в Мире и России. Установлено в целом снижение стандартизованных показателей заболеваемости, в том числе и по возрастных. Отмечено улучшение качества учёта первичных больных и оказания лечебной помощи. Выявлен рост однолетней выживаемости больных ЗНО полости носа, среднего уха за три периода наблюдения на 20,5% и придаточных пазух на 15,4%. Пятилетняя выживаемость практически не изменилась.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: злокачественные новообразования, полость носа, среднее ухо, придаточные пазухи, Россия, СЗФО РФ, распространенность, детальная локализационная структура, гистологическая структура, выживаемость, эффективность лечения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The state of cancer care in Russia: malignant tumors of the nasal cavity, middle ear and paranasal sinuses, prevalence and survival of patients (clinical and population-based study)

V. M. Merabishvili¹, Z. A.-G. Radzhabova¹, E. V. Levchenko¹, A. B. Vasil'ev², M. A. Radzhabova¹, D. A. Chuglova¹, A. L. Popova¹, M. O. Kustov^{1,3}

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Regional Charitable Foundation «Cancer Prevention», St. Petersburg, Russia

³I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

In accordance with the International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10), malignant tumors (MT) of the nasal cavity and paranasal sinuses include diagnosis codes with sub-codes C30 and C31. In world and state statistics, summary data on morbidity is summarized under two diagnosis codes, C30 and C31. Our PCR database of the North-West Federal District of the Russian Federation contains more than 1.5 million cases, which allows us to consider the peculiarities of the prevalence of cancer in rare groups of malignant neoplasms. The population of the Northwestern Federal District of the Russian Federation is 13.9 million people, which is more than the population of Belarus, Latvia and Estonia combined.

Objective. To study the prevalence and survival patterns of patients with malignant neoplasms of the nasal cavity, middle ear and paranasal sinuses using the database of the newly created NMR of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, taking into account the detailed localization structure by subheadings: C30.0.1 and C31 with subheadings C31.0.1–3.8.9.

Materials and methods. The study material is the data of the International Agency for Research on Cancer (IARC), reference books of the P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute and the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Data processing was carried out using licensed programs MS Excel 2013–2016 and STATISTICA 6.1. A modified EUROCARE program was used to calculate survival. The calculations are based on the NMR of St. Petersburg and the Northwestern Federal District of the Russian Federation.

Results and discussion. The conducted study with the analysis of prevalence, assessment of the quality of registration and survival of cancer patients with malignant neoplasms of the nasal cavity, middle ear and paranasal sinuses, confirmed the rarity of this pathology in the world and Russia. In general, a decrease in standardized morbidity rates, including age-related ones, was established. Improvement in the quality of registration of primary patients and provision of medical care was noted. An increase in the one-year survival of patients with malignant neoplasms of the nasal cavity, middle ear over three observation periods by 20.5% and paranasal sinuses by 15.4% was revealed. Five-year survival has remained virtually unchanged.

KEYWORDS: malignant tumors, nasal cavities, middle ear, paranasal sinuses, Russia, Northwestern Federal District of the Russian Federation, prevalence, detailed localization structure, histological structure, survival, treatment effectiveness.

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

Сокращения. ЗНО – злокачественные новообразования, БД – база данных, ПРР – популяционный раковый регистр, МАИР – международное агентство по исследованию рака, ИДУ – индекс достоверности учёта, ВГП – верхнечелюстная пазуха, УЗИ – ультра-звуковое исследование, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография – компьютерная томография, ФДГ – Фтордезоксиглюкоза, ЛТ – лучевая терапия, ХЛТ – химиолучевая терапия, ССХЭ – суперселективная химиэмболизация

Введение

ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух (С30,31) относительно редко встречающаяся патология с низким уровнем одногодичной летальности. Учитывая редкость регистрируемых ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух (С30,31) в Мирове и России эта группа новообразований долгий период относилась к группе прочих. С созданием в России ПРР возможность исследовать закономерности распространённости и выживаемости больных этой группы стала доступнее, особенно с созданием ПРР на уровне федерального округа.

В мировой и отечественной статистике сводные данные по заболеваемости полости носа, среднего уха и придаточных пазух обобщаются суммарно по двум рубрикам С30 и С31.

Цель нашего исследования показать закономерности распространённости этой группы ЗНО по каждой рубрике МКБ-10 отдельно, представить уровни и динамику выживаемости больных, исчисленных по международным стандартам.

Расчеты выживаемости больных на популяционном уровне (на уровне федерального округа) осуществляются в России впервые.

Материалы и методы

Наряду с использованием доступных международных и отечественных данных о заболеваемости ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух (рубрики С30,31) в основе нашего исследования положены данные БД ПРР СЗФО РФ, что позволило оценить не только качество учёта этой группы больных (по величине индекса достоверности учёта (ИДУ), но и рассчитать наблюдаемую и относительную выживаемость больных

Расчёт показателей выживаемости больных ЗНО на популяционном уровне – главный критерий оценки деятельности онкологической службы. Методологии расчёта этого показателя на популяционном уровне посвящено большое число исследований. [14–23] Популяционный анализ данных ЗНО возможен только на основе БД ПРР, работающих по международным стандартам. Такой базой является наш единственный в России ПРР, работающий на уровне федерального округа, которому доступен анализ состояния эффективности проводимых в стране мероприятий по любой локализации ЗНО, включая редкие опухоли.

Общее число наблюдений, взятых для исследования, составило по рубрике С30–674 больных, по рубрике С31–1134.

ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух в Мирове

На рисунках 1 и 2 представлены в ранговом распределении уровни стандартизованных показателей заболеваемости женщин и мужчин по некоторым странам мира. В 12 том монографии МАИР «Рак на пяти континентах» [1] включено 9 административных территорий России (7 – СЗФО РФ, 2 – Поволжский федеральный округ). До этого с 6 по 10 том от России был представлен только 1 ПРР от Санкт-Петербурга. Сюда же включены сведения по России за период, близкий к данным, собранным в 12 том монографии, и последние данные (2022 год) для других российских территорий. [2–4] Учитывая редкость этой группы ЗНО, мы отбирали мировые территории с достаточным абсолютным числом учтённых больных.

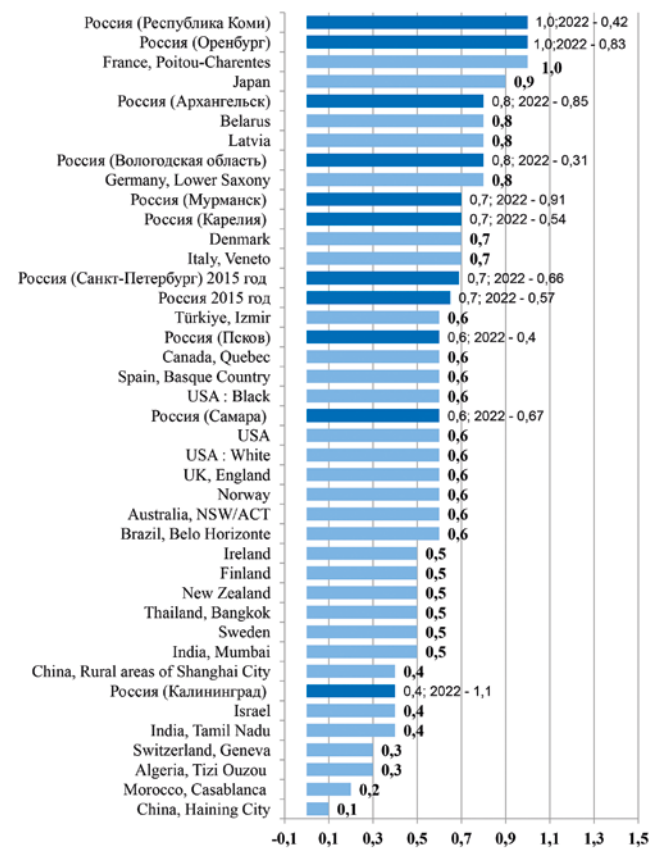


Рисунок 1. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Полость носа, среднее ухо, придаточные пазухи. С30,31. Мужчины. 2013–2017. МАИР «Рак на 5 континентах». XII том [1–4]

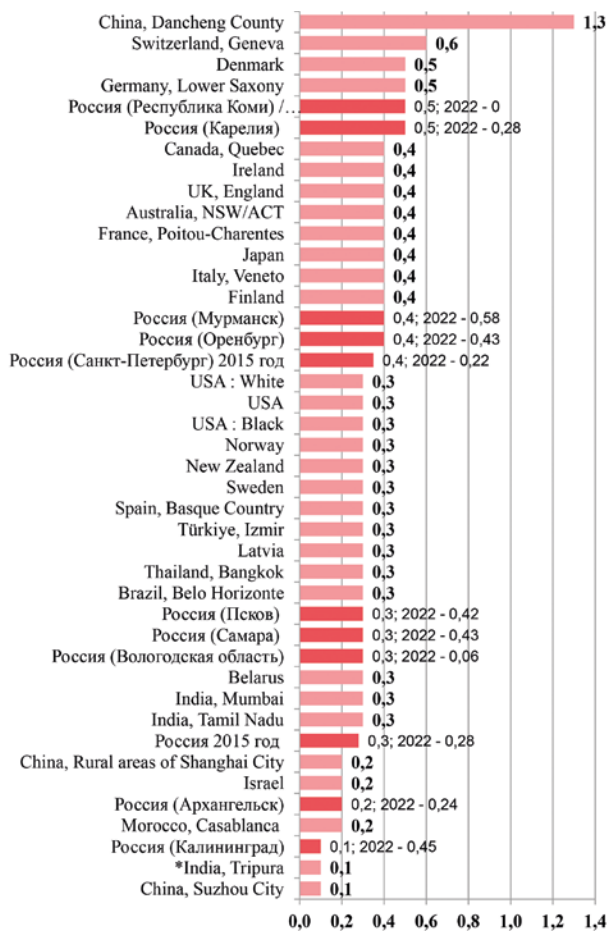


Рисунок 2. Злокачественные новообразования в некоторых странах мира. Полость носа, среднее ухо, придаточные пазухи. С30,31. Женщины. 2013–2017. МАИР «Рак на 5 континентах». XII том [1–4]

Уровни заболеваемости ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух среди мужского населения по российским территориям в сравнении с мировыми достаточно велики, все стандартизованные показатели заболеваемости колеблются в пределах от 0,5 до 1 случая заболевания, среди женского населения от 0,3 до 0,6 [1–3]. Исключение составили сведения по Китаю – провинция Dancheng County, где показатель более 1 (1,3). Но это почти 10 случаев ежегодно регистрируемых случаев заболевания среди женского населения [1].

На рисунках 3 и 4 представлено распределение повозрастных показателей заболеваемости мужского и женского населения ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух (С30,31). Распределение повозрастных показателей классически близкое для разных стран с максимальными уровнями заболеваемости в старших возрастных группах.

Заболеваемость в России

В таблице 1 представлена динамика заболеваемости ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух (С30,31) в России и СЗФО РФ. Хотя мы наблюдаем увеличение абсолютных чисел и грубых показателей заболеваемости ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух по России в целом, динамика стандартизованных показателей свидетельствует, что рост заболеваемости

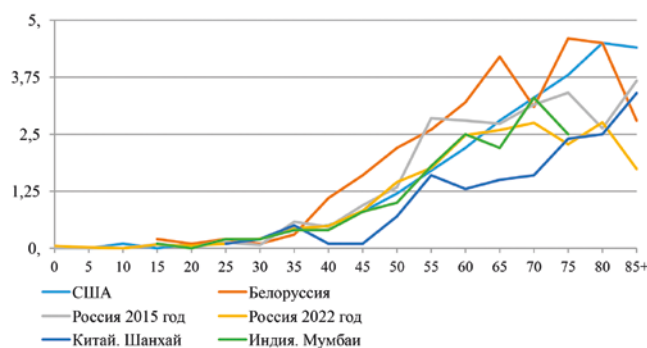


Рисунок 3. Распределение повозрастных показателей заболеваемости полости носа, среднего уха и придаточных пазух (С30,31) среди мужского населения некоторых стран в 2013–2017 годах. МАИР «Рак на пяти континентах», Т. 12 [1–2]

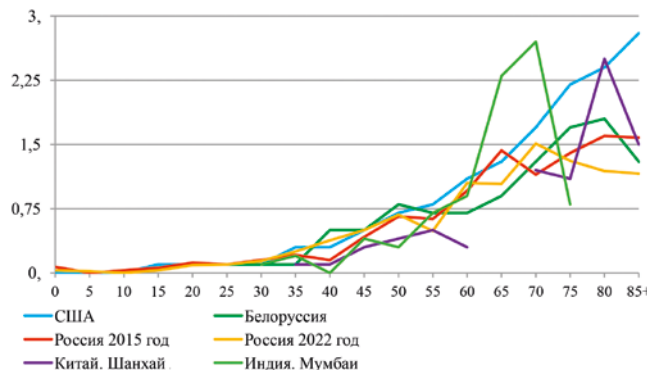


Рисунок 4. Распределение повозрастных показателей заболеваемости полости носа, среднего уха и придаточных пазух (С30,31) среди женского населения некоторых стран в 2013–2017 годах. МАИР «Рак на пяти континентах», Т. 12 [1–2]

всецело связан с постарением населения. В СЗФО РФ всё-таки выявлен рост заболеваемости, в том числе и в стандартизованных показателях. [2, 6–10] Важно также отметить, что пандемия коронавирусной инфекции за период с 2019 по 2020 год практически не оказала негативного влияния на первичную регистрацию и лечение больных этой группы больных [11]. В стандартизованных показателях заболеваемости ЗНО по С30 и С31 среди мужского населения России снизилась на 8,06%, в СЗФО осталась без изменения. Среди женского населения России заболеваемость возросла на 3,7%, в СЗФО РФ на 22,73%, но эти изменения происходили на крайне малых абсолютных числах, что не позволяет нам говорить о закономерностях динамики показателей.

На рисунках 5 и 6 с таблицами показано изменение повозрастных показателей по рубрикам С30 и С31 за 2021 год отдельно для мужского и женского населения. Среди мужского и женского населения заметно снижение заболеваемости по этой патологии, хотя показатели крайне низки. При анализе этих закономерностей на оба пола четко прослеживается снижение повозрастных показателей заболеваемости. (рис. 7).

В таблице 2 представлено ранговое распределение заболеваемости населения административных территорий России ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух (С30,31). Мы ограничились территориями, где этот показатель 0,6‰ и больше (оба пола). Таких территорий оказалось 14 (на оба пола), для мужского населения их – 46,

Таблица 1
Динамика заболеваемости Раком полости носа, среднего уха, придаточных пазух (С30,31). Россия, СЗФО [2, 6–10]

Показатель/Год	2010	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Прирост/Убыль 2010–2022,%	Прирост/Убыль 2019–2020,%
Россия											
Оба пола											
Абсолютное число	898	1007	1023	1025	983	994	956	914	972	8,24	-3,82
Грубый показатель	0,63	0,69	0,70	0,70	0,67	0,68	0,65	0,63	0,66	4,76	-4,41
Стандартизованный показатель ASR (W)	0,42	0,43	0,43	0,44	0,41	0,41	0,40	0,38	0,40	-4,76	-2,44
Мужчины											
Абсолютное число	535	619	637	634	597	591	570	592	575	7,48	-3,55
Грубый показатель	0,82	0,91	0,94	0,93	0,88	0,87	0,84	0,87	0,84	2,44	-3,45
Стандартизованный показатель ASR (W)	0,62	0,65	0,66	0,66	0,61	0,59	0,58	0,59	0,57	-8,06	-1,69
Женщины											
Абсолютное число	363	388	386	391	386	403	386	322	397	9,37	-4,22
Грубый показатель	0,48	0,49	0,49	0,50	0,49	0,51	0,49	0,41	0,51	6,25	-3,92
Стандартизованный показатель ASR (W)	0,27	0,28	0,27	0,28	0,27	0,28	0,27	0,21	0,28	3,70	-3,57
СЗФО											
Оба пола											
Абсолютное число	89	86	115	109	76	94	98	79	99	11,24	4,26
Грубый показатель	0,66	0,62	0,83	0,78	0,54	0,67	0,70	0,57	0,71	7,58	4,48
Стандартизованный показатель ASR (W)	0,41	0,37	0,49	0,46	0,33	0,40	0,44	0,33	0,43	4,88	10,00
Мужчины											
Абсолютное число	56	48	70	66	47	55	57	44	60	7,14	3,64
Грубый показатель	0,91	0,75	1,09	1,03	0,73	0,85	0,89	0,69	0,94	3,30	4,71
Стандартизованный показатель ASR (W)	0,65	0,52	0,75	0,69	0,49	0,56	0,62	0,46	0,65	0	10,71
Женщины											
Абсолютное число	33	38	45	43	29	39	41	35	39	18,18	5,13
Грубый показатель	0,45	0,51	0,60	0,57	0,39	0,52	0,55	0,47	0,52	15,56	5,77
Стандартизованный показатель ASR (W)	0,22	0,27	0,31	0,32	0,24	0,29	0,30	0,23	0,27	22,73	3,45

для женского – 4. На 8 территориях за 2022 год среди мужского населения не было учтено ни одного случая заболеваемости по рубрикам С30 и С31, среди женского – на 13.

Всё указанное свидетельствует о сложности проведения исследований по распространённости ЗНО редко регистрируемых опухолей. Для получения надёжных данных необходимо увеличить период наблюдения или создать ПРР на уровне федеральных округов, что, по нашему мнению, предпочтительнее. Мы также определили ранговое место группы ЗНО (С30,31) среди всех ЗНО по всем пятилетним возрастным группам. Оказалось, что в 2022 году ЗНО С30 и С31 среди мужского населения находились среди молодых возрастных групп на 15 месте, среди старших, где число рубрик ЗНО значительно больше на 31. Среди женского населения такое же распределение – 13 ранг и 33,34.

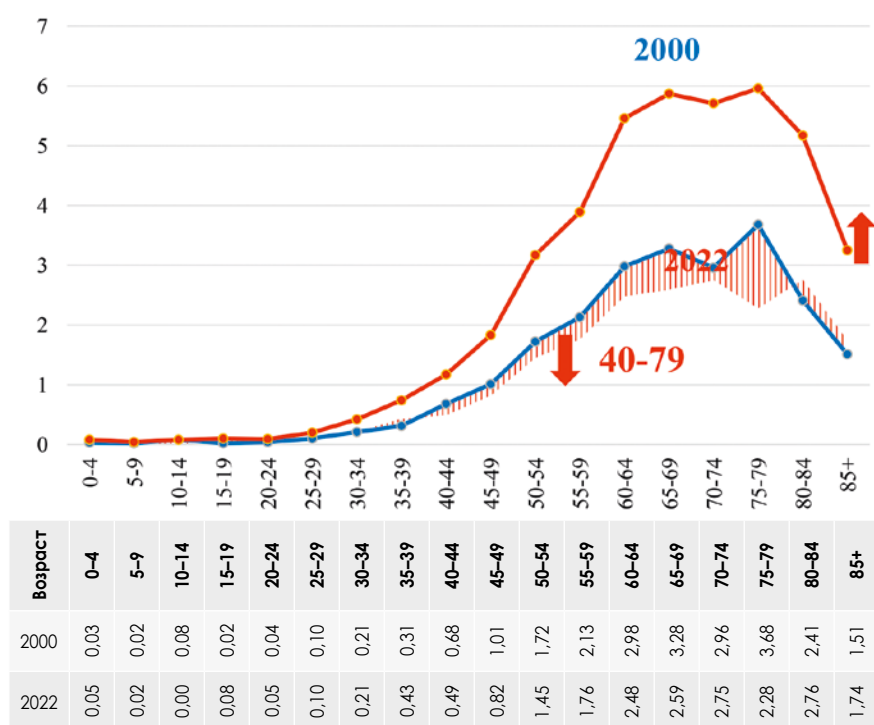
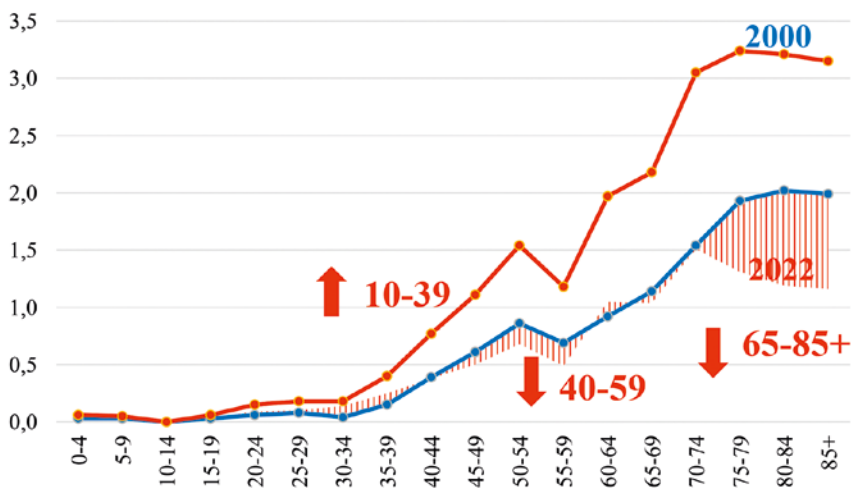


Рисунок 5 с таблицей. Повозрастная динамика заболеваемости раком полости носа, среднего уха, придаточных пазух (С30,31) среди мужского населения России по возрастным группам, 2000 и 2022 гг. [2, 10]



Возраст	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
2000	0,03	0,03	0,00	0,03	0,06	0,08	0,04	0,15	0,39	0,61	0,86	0,69	0,92	1,14	1,54	1,93	2,02	1,99
2022	0,03	0,02	0,00	0,03	0,09	0,10	0,14	0,25	0,38	0,50	0,68	0,49	1,05	1,04	1,51	1,31	1,19	1,16

Рисунок 6 с таблицей. Повозрастная динамика заболеваемости раком полости носа, среднего уха, придаточных пазух (С30,31) среди женского населения России по возрастным группам, 2000 и 2022 гг [2, 10]

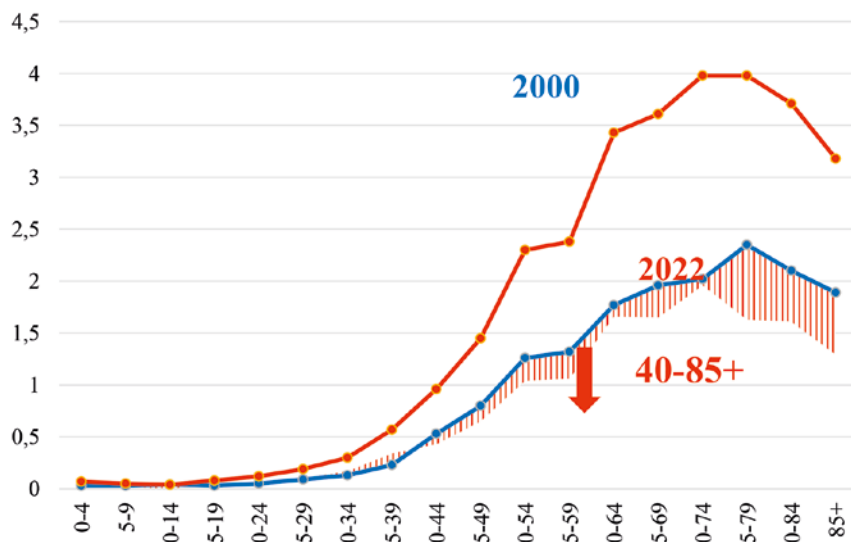


Рисунок 7. Повозрастная динамика заболеваемости раком полости носа, среднего уха, придаточных пазух (С30,31) среди населения России по возрастным группам, 2000 и 2022гг (Оба пола) [2, 10]

Все указанное свидетельствует о сложности проведения исследований по распространённости ЗНО редко регистрируемых опухолей. Для получения надёжных данных еще раз обращаем внимание на то, что необходимо увеличить период наблюдения, но лучше создавать новые ПРР на уровне федеральных округов.

Качество учёта

Качество учёта по данным официальной статистики с использованием индекса достоверности учёта (ИДУ – отношение числа умерших к числу первично зарегистрированных больных) исчислить невозможно, т.к. сведения о заболеваемости представлены по двум рубрикам МКБ-10, С30 и С31, а смертность обобщена по пяти (С30,31,37–39). Но имеется возможность провести эти расчёты по данным заболевших и умерших используя БД ПРР СЗФО РФ с определением их соотношения.

В таблице 3 представлены абсолютные числа заболевших и умерших по всем пяти локализациям (С30,31,37–39) из БД ПРР СЗФО РФ за два периода наблюдения 2000–2009 и 2010–2019 гг. В первый период выявлено 1807 случая заболеваний ЗНО этой группы, во второй – 2035. Доли каждой локализации ЗНО практически не изменились. Появилась возможность исчислить индекс достоверности учёта уже отдельно для ЗНО полости носа и среднего уха (С30) и для ЗНО придаточных пазух (С31), в том числе и других ЗНО этой группы. [12, 13].

В таблице 4 представлены данные ИДУ в динамике за два периода. Во-первых, по всем рассматриваемым локализациям ЗНО величины ИДУ существенно уменьшились (что свидетельствует об улучшении качества первичного учёта и лечения больных). Наибольшие успехи достигнуты по группе больных, учтённых с диагнозом ЗНО полости носа и среднего уха (С30), где величина ИДУ снизилась с 0,37 до 0,2 или на 45,9% (табл. 4).

Выживаемость

В таблицах 5 и 6 показана динамика однолетней и пятилетней наблюдаемой выживаемости больных ЗНО полости носа, среднего уха (С30) и придаточных пазух (С31) за три периода наблюдения. Для расчёта выживаемости по рубрике С30 было взято без посмертно учтённых 674 больных, по рубрике С31–1134. Медиана выживаемости для С30 колебалась в пределах 2,5–3,1 года, для С31 от 1,2 до 1,6. Однолетняя выживаемость возросла с 63,8 до 76,9% или на 10,2%, пятилетняя практически не изменилась. Годовые колебания показателей свидетельствуют о малом числе живых, оставшихся к пятилетнему периоду наблюдения. Что касается придаточных пазух (С31), то здесь однолетняя наблюдаемая выживаемость существенно возросла (С53,3 до 61,5% или на 15,4%), хотя пятилетняя так же практически не изменилась. Относительная выживаемость была: однолетняя на 1–2% выше, пятилетняя – на 5–7%.

В таблице 7 представлена динамика повозрастных показателей выживаемости по двум рубрикам МКБ-10 отдельно: С30 и С31. Из 668

наблюдений ЗНО полости носа и среднего уха (С30) мы отобрали 515 случаев, которые в пятилетних возрастных группах превышали 30 наблюдений, и исчислили однолетнюю наблюдаемую выживаемость. Для расчёта пятилетней и десятилетней выживаемости был доступен только первый период наблюдения.

Уровни однолетней выживаемости достигли по С30 70–80%. Динамика за два периода наблюдений положительная. Из 1176 наблюдений мы отобрали 1037 случаев ЗНО придаточных пазух (С31), учитывая большое число наблюдений, однолетняя выживаемость здесь исчислена на 8 групп по возрастных показателей (табл. 8). Закономерности те же, снижение однолетней выживаемости и других показателей с увеличением возрастных групп, положительная их динамика за два периода наблюдения. Наибольший прирост однолетней выживаемости для больных злокачественными новообразованиями полости носа и среднего уха (С30) исчислен для возрастной группы 65–69 лет (39,1%). Для ЗНО придаточных пазух (С31) максимальный прирост однолетней выживаемости (35,26%) установлен для возрастной группы (60–64 года).

В таблице 9 представлена гистологическая структура и выживаемость больных ЗНО полости носа и среднего уха (С30) в СЗФО РФ (Оба пола). За два периода наблюдения было взято: за первый – 329 наблюдений, за второй – 339. Учитывая малое число наблюдений, мы отобрали 7 гистотипов, расчёт выживаемости смогли исчислить только для четырёх по первой временной группе (2000–2009) и по двум для второй (2010–2019). По двум гистотипам М8070/3 – плоскоклеточный рак БДУ и М8071/3 – плоскоклеточный рак ороговевающий БДУ провели расчёты однолетней выживаемости, которая за два периода наблюдения возросла с 55,8 до 77,8% или на 39,4% (М8070/3) и с 55,7 до 63,2% или на 13,5% (М8071/3). По двум другим гистотипам, М8120/3 – переходо-клеточный рак БДУ и М8072/3 – плоскоклеточный рак крупноклеточный неороговевающий, однолетняя выживаемость составляла в первый

Таблица 2
Ранговое распределение заболеваемости раком полости носа, среднего уха и придаточных пазух (С30,31) населения России по административным территориям, 2022 г. [2]

Ранг	Республика, край, область	Все население		
		Абсолютное число	«Грубый»	Стандартизованный
1	Камчатский край	7	2,41	1,56
2	Республика Марий Эл	12	1,78	1,19
3	Мурманская область	8	1,21	0,8
4	Костромская область	8	1,39	0,78
5	Республика Крым	24	1,25	0,77
6	Амурская область	9	1,18	0,76
7	Алтайский край	25	1,17	0,74
8	Калининградская область	9	0,87	0,73
9	Новгородская область	7	1,21	0,65
9	Республика Удмуртия	15	1,04	0,65
11	Иркутская область	23	0,98	0,62
12	Тамбовская область	10	1,03	0,61
12	Кировская область	12	1,05	0,61
14	Хабаровский край	11	0,85	0,6

Таблица 3
Абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО, их удельный вес; абсолютные числа умерших по каждой локализации отдельно

Локализация ЗНО	2000–2009гг			
	МКБ-10	Заболевшие	% от числа заболевших	Умершие
ЗНО полости носа и среднего уха	С30	329	18,2	121
ЗНО придаточных пазух	С31	554	30,7	259
ЗНО вилочковой железы	С37	148	8,2	45
ЗНО сердца, средостения и плевры	С38	763	42,2	509
ЗНО др. и неточно обозначенных локализаций органов дыхания и внутригрудных органов	С39	13	0,7	8
Итого (С31,31,37–39)		1807	100	942
Локализация ЗНО	2010–2019гг			
	МКБ-10	Заболевшие	% от числа заболевших	Умершие
ЗНО полости носа и среднего уха	С30	339	16,7	80
ЗНО придаточных пазух	С31	622	30,6	241
ЗНО вилочковой железы	С37	209	10,3	47
ЗНО сердца, средостения и плевры	С38	850	41,7	452
ЗНО др. и неточно обозначенных локализаций органов дыхания и внутригрудных органов	С39	15	0,7	8
Итого (С31,31,37–39)		2035	100	828

Таблица 4
Динамика величин ИДУ за 2 периода наблюдения (БД ПРР СЗФО РФ)

Локализация ЗНО	МКБ-10	2000–2009	2010–2019
ЗНО полости носа и среднего уха	С30	0,37	0,2
ЗНО придаточных пазух	С31	0,47	0,4
ЗНО вилочковой железы	С37	0,30	0,2
ЗНО сердца, средостения и плевры	С38	0,67	0,5
ЗНО др. и неточно обозначенных локализаций органов дыхания и внутригрудных органов	С39	0,60	0,5
Итого (С30,31,37–39)		0,52	0,4

Таблица 5
Выживаемость больных ЗНО полости носа и среднего уха (С30).
Оба пола. БД ПРР СЗФО РФ

Без посмертно учтенных				
Год установления диагноза		1998–2007	2008–2017	2013–2017
Медиана		2,5 года	3,1 года	2,7 года
Абсолютное число заболевших		355	319	176
Период наблюдения	1	63,8	74,3	76,9
	2	53,6	59,8	
	3	46,2	50,8	
	4	43,3	43,4	
	5	40,2	40,5	

Таблица 6
Выживаемость больных ЗНО придаточных пазух (С31).
Оба пола. БД ПРР СЗФО РФ

Без посмертно учтенных				
Год установления диагноза		1998–2007	2008–2017	2013–2017
Медиана		1,2 года	1,5 года	1,6 года
Абсолютное число заболевших		514	620	339
Период наблюдения	1	53,3	59,3	61,5
	2	37,6	40,6	
	3	32,0	31,9	
	4	29,2	27,4	
	5	26,4	23,3	

Таблица 7
Динамика возрастной однолетней выживаемости
больных ЗНО полости носа и среднего уха (С30) в СЗФО РФ
(БД ПРР СЗФО РФ). Оба пола.

Возрастная группа	Абсолютное число	2000–2009			2010–2019		
		1-лет	Выживаемость 5 лет	10 лет	Абсолютное число	Выживаемость 1-лет	% прироста 1-лет выживаемости
		45–49	34	82,4	64,7	52,3	24
50–54	37	67,6	48,6	37,5	32	84,1	24,41
55–59	39	64,1	38,5	30,6	50	77,3	20,59
60–64	36	69,4	41,7	38,8	45	86,2	24,21
65–69	55	50,9	27,3	16,0	46	70,8	39,10
70–74	38	57,9	28,9	8,9	36	68,6	18,48
75–79	34	58,2	21,4	21,4	33	60,0	3,09

Таблица 8
Динамика возрастной однолетней выживаемости больных ЗНО
придаточных пазух (С31) в СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ). Оба пола

Возрастная группа	Абсолютное число	2000–2009			2010–2019		
		1 лет	Выживаемость 5 лет	10 лет	Абсолютное число	Выживаемость 1 лет	% прироста 1-лет выживаемости
		45–49	66	50,8	23,4	18,4	44
50–54	77	59,7	26,1	19,2	86	69,2	15,91
55–59	73	61,1	27,0	21,3	98	66,5	8,84
60–64	66	48,5	24,2	14,9	90	65,6	35,26
65–69	68	60,3	36,8	21,9	72	60,6	0,50
70–74	39	50,3	17,9	12,8	61	58,7	16,70
75–79	56	37,5	19,6	10,7	40	42,5	13,33
80–84	25	-	-	-	31	41,9	-

период соответственно 81,3 и 65,6%. Для всех больных с морфологически подтвержденным диагнозом однолетняя выживаемость за два периода наблюдения по С30 возросла с 67,8 до 77,9% или на 14,9%. Гистологическая структура и выживаемость больных ЗНО придаточных пазух (С31) представлена в *таблице 10*. Отобрано за первый период наблюдений 554 случая, за второй – 622. Учитывая большее число наблюдений у нас появилась возможность исчислить динамику однолетней выживаемости по 4 гистотипам опухолей. По М8070/3 однолетняя выживаемость возросла с 48,6 до 59,5% или на 22,4%, по М8071/3 – с 44,6 до 58,5% или на 31,2%, по М8072/3 – с 53,3 до 64,5% или на 21,0%, по М8140/3 – с 64,3 до 92,9% или на 44,5%. Наиболее эффективно осуществлено лечение больных с аденокарциномой БДУ (М8140/3). В целом, больные с гистологически верифицированным диагнозом ЗНО придаточных пазух (С31) за два периода наблюдений улучшили однолетнюю выживаемость с 51,7 до 59,6% или на 15,3%.

Современные возможности ранней диагностики и лечения больных

В настоящее время, учитывая редкое расположение первичной опухоли, а также отсутствие клинических проявлений на раннюю стадию развития рака полости носа, придаточных пазух и среднего уха диагностика данных анатомически расположенных групп опухолей составляет значительные трудности. К сожалению, большей части пациентов с первично-выявленным онкологическим процессом в полости носа и ВЧП данная патология диагностируется уже на этапе местно-распространенного процесса, в связи с отсутствием ярко выраженной клинической картины на ранних этапах заболевания, имеются сложности диагностирования на этапе первичного обращения пациентов. Однако, диагноз раннего рака может быть выставлен на основании данных операционного материала в ходе нерадикальных (условно-радикальных) оперативных вмешательств по поводу предполагаемых неопухолевых процессов полости носа, ВЧП (ЛОР-патологии по типу полипов полости носа, полипозного этмоидита и др.), что в свою очередь требует тщательное планирование и поэтапный комплексный подход к лечению. Ввиду отсутствия ярко выраженной клинической картины на ранних стадиях заболевания в настоящее время ранняя диагностика может вызвать затруднения. Чаще всего клиническая картина проявляется появлением болевого синдрома, выделений из полости носа с гнилостным запахом, носовых кровотечений, появлением экзофтальма (при распространении на орбиту), тугоухости (при распространении на слуховой проход, болевой синдром). Однако данные симптомы могут клинически не проявляться в начале болезни, в связи с чем пациенты обращаются за помощью не своевременно.

При подозрении на наличие злокачественных новообразований полости носа и придаточных пазух носа, на догоспитальном этапе пациенту, с учетом клинических рекомендаций МЗ РФ от 2020 рекомендовано проведение полноценного обследования: тщательного физикального обследования с последующей морфологической

Гистологическая структура и выживаемость больных ЗНО полости носа и среднего уха (С30) в СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ) *

Морфология	2000–2009				2010–2019		
	Абсолютное число	Доля от всех гистотипов, %	Выживаемость		Абсолютное число	Доля от всех гистотипов, %	Выживаемость
			1 лет	5 лет			
8070/3	57	17,4	55,8	36,0	105	31,0	77,8
8071/3	52	15,8	57,7	30,8	39	11,5	63,2
8120/3	32	9,7	81,3	62,4	20	5,9	
8072/3	32	9,7	65,6	28,1	14	4,1	
8140/3	18	5,5			24	7,1	
8000/3	18	5,5			19	5,6	
9522/3	13	4,0			12	3,5	
Всего	329		67,8	42,5	339		77,9

*Примечание: М-8070/3 – плоскоклеточный рак БДУ; М-8071/3 – плоскоклеточный рак ороговевающий БДУ; М-8120/3 – переходо-клеточный рак БДУ; М-8072/3 – плоскоклеточный рак крупноклеточный неороговевающий; М-8140/3 – аденокарцинома БДУ; М-8000/3 – новообразование злокачественное; М-9522/3 – эстезионеробластома (С30.0); М-8200/3 – аденокистозный рак; М-8010/3 – рак БДУ / cancer without additional clarifications; М-8020/3 – недифференцированный рак БДУ; М-8021/3 – анапластический рак БДУ; М-8800/3 – саркома БДУ.

верификацией, инструментальных методов обследований (тщательный ЛОР осмотр, оценка состояния периферических лимфатических узлов по ходу магистральных сосудов шеи), выполнения УЗИ мягких тканей шеи, КТ грудной клетки с контрастированием, КТ костей лицевого отдела черепа с внутривенным контрастированием /МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, ПЭТ-КТ с 2-фтор-2дезоксид-Д-глюкозой, меченой 18F (18F-ФДГ)) – по показаниям [24,25].

Злокачественные опухоли полости носа и придаточных пазух в настоящее время подвергаются комбинированному или комплексному лечению, где в свою очередь, в зависимости от степени распространения и морфологической верификации процесса, предпочтение на первом этапе отдается проведению радикального хирургического лечения. По данным клинических рекомендаций МЗ РФ от 2020г принципы лечения ЗНО полости носа, решетчатого лабиринта следующие: необходимый радикальный объем хирургического вмешательства достигает краниофациальных резекций различного объема для обеспечения «чистых» краев резекции. Системная лекарственная терапия не является обязательной частью общего лечения для пациентов с плоскоклеточным раком решетчатого лабиринта. Вне зависимости от размеров первичной опухоли предпочтение на первом этапе отдается хирургическому вмешательству с последующим проведением ЛТ или конкурентной ХЛТ (при наличии факторов неблагоприятного прогноза: позитивный край резекции и/или внутричерепное распространение опухолевой ткани).

В случае отказа от оперативного лечения или степени рекомендовано проведение ЛТ или ХЛТ (при наличии факторов неблагоприятного прогноза). Динамическое наблюдение возможно только у группы пациентов со стадией Т1 (Опухоль ограничена одной стороной полости носа или клеток решетчатого лабиринта с/или без эрозии кости) и признаками благоприятного прогноза (отрицательный край резекции, центрально-расположенные, высокодифференцированные гистологические формы злокачественных опухолей). При плоскоклеточном раке ВЧП предпочтение также отдается оперативному лечению (по показаниям с шейной лимфодиссекцией) с последующим решением вопроса о ЛТ или ХЛТ.

По данным клинических рекомендаций МЗ РФ от 2020 г. по лечению придаточных пазух носа рекомендовано при Т1–2 оперативное лечение в объеме резекции образования (с решением вопроса о шейной лимфаденэктомии и адьювантной ХТ при наличии метастазирования в регионарные лимфатические узлы, что встречается крайне редко) в пределах здоровых тканей (при условии возможности достижения R0 резекции, гистологических факторов благоприятного прогноза, включающих низкодифференцированную карциному), отсутствия расположения вдоль решетчатой пластинки, или медиальной стенки орбиты, без перинеуральной и лимфоваскулярной инвазии) с последующим решением вопроса о системной терапии, лучевой терапии при наличии данных за неблагоприятный патоморфологический прогноз, положительный край резекции, опухоль, прилежащая к решетчатой пластинке

Гистологическая структура и выживаемость больных ЗНО придаточных пазух (С31) в СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ) *

Морфология	2000–2009				2010–2019		
	Абсолютное число	Доля от всех гистотипов %	Выживаемость		Абсолютное число	Доля от всех гистотипов %	Выживаемость
			1 лет	5 лет			
8070/3	148	26,6	48,6	17,6	204	32,8	59,5
8071/3	89	16,1	44,6	17,8	83	13,3	58,5
8072/3	30	5,4	53,3	20,0	54	8,7	64,5
8140/3	42	7,6	64,3	40,5	42	6,8	92,9
8120/3	42	7,6	70,7	42,1	16	2,6	
8000/3	21	3,8			28	4,5	
8200/3	23	4,2			16	2,6	
8010/3	9	1,6			21	3,4	
8020/3	20	3,6			9	1,4	
8021/3	13	2,3			9	1,4	
8800/3	7	1,3			5	0,8	
Всего	554		51,7	23,8	622		59,6

*Примечание: М-8070/3 – плоскоклеточный рак БДУ; М-8071/3 – плоскоклеточный рак ороговевающий БДУ; М-8120/3 – переходо-клеточный рак БДУ; М-8072/3 – плоскоклеточный рак крупноклеточный неороговевающий; М-8140/3 – аденокарцинома БДУ; М-8000/3 – новообразование злокачественное; М-9522/3 – эстезионеробластома (С30.0); М-8200/3 – аденокистозный рак; М-8010/3 – рак БДУ / cancer without additional clarifications; М-8020/3 – недифференцированный рак БДУ; М-8021/3 – анапластический рак БДУ; М-8800/3 – саркома БДУ.

или медиальной стенке орбиты, неблагоприятный гистологический прогноз опухоли (high-grade carcinoma, аденокისტозный рак, интракраниальной, интраорбитальное распространение опухоли, расположение вдоль решетчатой пластинки, медиальной стенки орбиты, а также периневральная и лимфоваскулярная инвазия).

При первичной выявленном Т3–4 образовании рекомендовано решение вопроса об оперативном лечении, или индукционной химиотерапии, или химиолучевой терапии [26–28] с дальнейшим контрольным обследованием и решением вопроса о консолидирующих циклах ХТ. При наличии у пациента меланомы полости носа или придаточных пазух, на стадиях Т3–Т4аN0 проводится оперативное лечение в объеме удаления опухолевой ткани, либо участие в клинических исследованиях с последующим решением о проведении послеоперационной ЛТ/ХЛТ. Таким образом, в зависимости от гистологической формы опухоли и степени распространения планируется тот или иной метод лечения. Чаще всего предпочтительным является оперативное лечение с последующим решением вопроса о проведении лучевой терапии или химиолучевой терапии (при наличии периневральной и/или лимфоваскулярной инвазии). Сложным решением в планировании лечения являются пациенты с обширным местно-распространенным опухолевым процессом. В данном случае рассматривается метод суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли, либо химиоперфузии с последующим решением о возможности химиолучевого лечения.

В ряде случаев проведение региональной внутриартериальной химиотерапии у пациентов с местно-распространенным раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух носа позволяет начать лечение у группы с высокими рисками осложнений в виде кровотечения, распада опухоли. Выполнение внутриартериальной химиоэмболизации сосудистой сети опухоли проводится препаратами цисплатин или доксорубин с последующей химиотерапией/химиолучевой терапией. В ходе исследования отмечено значительное улучшение частоты полных клинических ответов, общей выживаемости больных с данными патологиями [29,30].

В нашем исследовании на базе ФГБУ НМИЦ онкологии им Н. Н. Петрова на данный момент состоит 46 пациентов с редкими злокачественными опухолями придаточных пазух, полости носа. Среди них выделены несколько групп в зависимости от гистологической формы и от локализации. Таким образом, сформировано 3 группы пациентов, из 46 вошедших в анализ данных у 23 (50%) пациентов – злокачественная опухоль полости носа, 17(36.9%) пациентов с локализацией первичной опухоли в области верхнечелюстной пазухи, у 6 (13.0%) пациентов первичная злокачественная опухоль располагалась в решетчатом лабиринте. Учитывая тот факт, что большая часть пациентов обращается в III–IV стадии заболевания, с распадом опухоли, с кровотечением, возникают сложности в составлении плана лечения у данной категории пациентов. В связи с этим у части пациентов возникла необходимость поиска новых методов лечения, для возможности исключения рисков осложнений. Поэтому нами был разработан алгоритм

лечения данной сложной группы пациентов, получена приоритетная справка от 18.12.2023 г., регистрационный № 20233134090. Первым этапом проведена суперселективная химиоэмболизация (ССХЭ) сосудов опухоли, как этап комбинированного лечения данной группы пациентов. Данная методика себя широко [29, 34] зарекомендовала при лечении у пациентов с опухолями носоглотки, с большим местным распространением, в связи с этим решено было данную методику также применить как этап комбинированного и комплексного лечения у пациентов с редкими формами опухоли и редкой локализации

У 21(45.6%) пациента из 46 выполнена первым этапом (ССХЭ) при помощи гепасфер заполненных доксорубицином, из расчета 25 мг/м² в условиях ангиографической операционной посредством пунктирования по Сельдингеру бедренной артерии и заведения через нее в наружную сонную артерию ангиографического катетера (при помощи ангиографического проводника) для детекции сосудистой сети опухоли при помощи ангиографии. После выявления сосудистой сети опухоли и проведения химиоэмболизации, выполнялась контрольная ангиография. В результате, данная методика позволила провести дальнейшее лечение пациентов этой группы без выраженных осложнений в виде кровотечения и распада опухоли. Все пациенты из данной группы после проведенной ССХЭ сосудов опухоли отмечали на следующий день после процедуры-улучшения носового дыхания. Однако не все пациенты продолжили лечение, 1 пациент отказался от дальнейшего лечения после улучшения состояния и восстановления, только через 3 месяца у пациента было отмечено прогрессирование, что говорит об эффективности данной методики, несмотря на единичные наблюдения. У всех остальных пациентов отмечена стабилизация процесса на фоне проведенной химиоэмболизации через 3 недели после ее выполнения, с последующим химиотерапевтическим и химиолучевым лечением, сохраняющаяся от 4 месяцев до 7 лет динамического наблюдения. Нужно отметить, что у 5 пациентов группы паллиативного лечения отмечено отсутствие продолженного роста в течение 11–16 мес. динамического наблюдения, а 2 пациентов находятся на протяжении 5 и 7 лет под динамическим наблюдением без признаков продолженного роста. Таким образом, данная группа пациентов с редкой локализацией и редкими гистологическими формами нуждается в поиске новых алгоритмов лечения, а данная проблема не теряет своей актуальности.

Таким образом, проведенное исследование с анализом распространённости, качества учёта и оценкой выживаемости онкологических больных со ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух, подтвердило редкость возникновения данной патологии в Мире и России. Установлено в целом снижение стандартизованных показателей заболеваемости, в том числе и повозрастных. Отмечено увеличение качества учёта первичных больных и оказания лечебной помощи. Выявлено улучшение однолетней выживаемости больных ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух на 15,4%. Пятилетняя выживаемость практически не изменилась.

Список литературы / References

1. Cancer Incidence in Five Continents. Volume XII. Registry Summary tables. <https://ci5.iarc.fr/ci5-xii/tables/summary>
2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой, И. В. Лисичниковой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. ИЛЛ – 275 с.
Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality) / Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., Lisichnikova I.V. // Moscow: P. A. Hertsen MNIOL – 2023. – 275 p (in Russian).
3. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый. / Под ред. проф. А. М. Беляева, проф. А. М. Щербакова. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2020.
Merabishvili V. M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Express-information. Fifth Issue. Editors: Prof. A. M. Belyaev, Prof. A. M. Shcherbakov. – St. Petersburg: T8 Publishing technologies, 2020. – 236p.
4. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск шестой. Пособие для врачей / Под ред. чл.-корр. РАН, проф. А. М. Беляева. – СПб, 2023
Merabishvili V. M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Sixth Issue. Manual for doctors / Ed. by Prof. A. M. Belyaev. – SPb: T8 Publishing technologies, 2020. – 485 p.
5. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2012. – 260с.
Malignant tumors in Russia in 2010 (morbidity and mortality) / Chissov V. I., Starinsky V. V., Petrova G. V. // Moscow: P. A. Hertsen MNIOL – 2012. – 260p (in Russian).
6. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. – 250с.
Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality) / Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. // Moscow: P. A. Hertsen MNIOL – 2017. – 250p (in Russian).
7. Злокачественные новообразования в России в 2019 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, 2020. – 214с.
Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality) / Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. // Moscow: P. A. Hertsen MNIOL – 2020. – 214p (in Russian).
8. Злокачественные новообразования в России в 2020 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, 2021. – 252с.
Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality) / Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. // Moscow: P. A. Hertsen MNIOL – 2021. – 252p (in Russian).
9. 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. – 252с.
Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality) / Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. // Moscow: P. A. Hertsen MNIOL – 2022. – 252p (in Russian).
10. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2002. – 264с.
Malignant tumors in Russia in 2000 (morbidity and mortality) / Chissov V. I., Starinsky V. V. // Moscow: P. A. Hertsen MNIOL. 2002:264 (in Russian).
11. Мерабишвили В. М. Коронавирусы и рак в России // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 4. – С. 381–392. – DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-4-381-392.
Merabishvili V. M. Covid and cancer in Russia. // Problems in Oncology. 2022; 68(4): 381–92. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-4-381-392. (in Russian).
12. Мерабишвили В. М. Аналитические показатели, индекс достоверности учета // Вопросы онкологии. – 2018. – 64(3). – P:445–452.
Merabishvili V. M. Analytical indicators. accounting reliability index. // Problems in Oncology. 2018;64(3):445–452 (in Russian).
13. Мерабишвили В. М. Индекс достоверности учета – важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций ЗНО, независимо от уровня летальности больных // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 4. С. 510–515
Merabishvili V. M. The reliability index is the most important criterion for objective assessment of oncological service performance for all localisations of cancer, regardless of the level of mortality of patients. // Problems in Oncology. 2019;65(4):510–515 (in Russian).
14. Berino F., Sant M., Verdecchia V., Capocaccia R., Hakulinen T., Esteve J., eds. Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE Study (IARC Scientific Publications No. 132). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.
15. Berino F., Capocaccia R., Coleman M.P., Esteve J., Gatta G., Hakulinen T., Micheli M., Sant M., Verdecchia V., eds. Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE-2 study (IARC Scientific Publications No. 151). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.
16. Berino F., Capocaccia R., Esteve J., Gatta G., Hakulinen T., Micheli M., Sant M., Verdecchia V., eds. EUROCARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990–94. Ann Oncol 2003; 14 (Suppl. 5): pp1–155
17. Capocaccia R., Gavin A., Hakulinen T., Lutz J.M., Sant M. (eds.) Survival of cancer patients in Europe, 1995–2002. The EUROCARE-4 study. Eur J Cancer 2009; 45.
18. De Angelis R., Sant M., Coleman M., Francisci S., Baili P., Pierannunzio D., Trama A., Visser O., Brenner H., Ardanaz E., Bielska-Lasota M., Engholm G., Nennecke A., Siesling S., Berino F., Capocaccia R., and the EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5—a population-based study. Lancet Oncol 2014; 15:23–34. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1)
19. Выживаемость онкологических больных / В. М. Мерабишвили, И. В. Кисельникова, О. Ф. Чепик и др., Том Выпуск 2, Часть I. – Санкт-Петербург: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. – 332 с. – ISBN 978-5-91258-176-2.
Merabishvili V. M. Survival of cancer patients. Issue two. Part I / Ed. Yu. A. Shcherbuk – St. Petersburg: KOSTA, 2011. – 332p.
20. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть II / Под ред. Ю. А. Щербак – СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. – 408 с.
Merabishvili V. M. Survival of cancer patients. Issue two. Part II / Ed. Yu. A. Shcherbuk – St. Petersburg: KOSTA, 2011. – 408p.
21. Мерабишвили В. М., Беляев А. М. Состояние онкологической помощи в России: одностатистическая выживаемость больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей. (популяционное исследование на уровне федерального округа). // Вопросы онкологии. 2023;69(1):55–66. DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66.
Merabishvili V. M., Belyaev A. M. The state of cancer care in Russia: one-year survival rate of patients with malignant tumors and first-year mortality rate for cancer of any site. (Population study at the federal district level) // Problems in Oncology. 2023; 69(1): 55–66
22. Мерабишвили В. М., Беляев А. М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и её ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа // Вопросы онкологии. 2023;69(2):227–237. DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237.
Merabishvili V. M., Belyaev A. M. The state of oncology care in Russia: dynamics of five-year survival of patients with malignant tumors and its ranked distribution across all tumor sites. Population study at the level of the Northwestern Federal District of Russia. // Problems in Oncology. 2023; 69(2): 227–237
23. Мерабишвили В. М., Соловьев В. И., Лужетский В. А., Васильев А. Б., Мерабишвили Э. Н., Чепик О. Ф. Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями полости носа, среднего уха и придаточных пазух с учетом стадии заболевания и гистологической структуры опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15(4):5–13. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-4-5-13>
Merabishvili V. M., Solovyev V. I., Luzhetskii V. A., Vasilyev A. B., Merabishvili E. N., Chepik O. F. Epidemiology and survival of patients with malignant tumors of the nasal cavity, middle ear and accessory sinuses according to the stage of disease and histological structure of tumors. Siberian journal of oncology. 2016; 15(4):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-4-5-13>
24. Клинические рекомендации МЗ РФ от 2020. Рак полости носа и придаточных пазух https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/3_1
Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation from 2020. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/3_1
25. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). Ethmoid sinus tumors. Maxillary sinus tumors version 2.2024)
26. Выжикина Б. Б., Кропотов М. А., Долгушин Б. И. и др. Внутриартериальная регионарная химиотерапия в лечении больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух. Опухоли головы и шеи 2023; 13(4):48–57. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2023-13-4-48-57>
27. Дешкина Т. И., Болотина Л. В., Геворков А. Р. и др. Результаты комплексного лечения больных местно-распространенным плоскоклеточным раком придаточных пазух и полости носа с использованием индукционной химиотерапии. Опухоли головы и шеи 2022; 12(4):10–16. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-4-10-16
Deshkina T. I., Bolotina L. V., Gevorkov A. R., Boyko A. V., Kornitskaya A. L., Polyakov A. P., Golubev P., Sydykova R. S., Fedenko A. A. Results of complex treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses and nasal cavity using induction chemotherapy. Head and Neck Tumors (HNT). 2022; 12(4):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2022-12-4-10-16>
28. Thawani R., Kim M.S., Arastu A., Feng Z., West M.T., Tafin N.F., Thein K.Z., Li R., Gelfzeller M., Lee N., Fuller C.D., Grandis J.R., Floudas C.S., Heinrich M.C., Hanna E. and Chandra, R.A. (2023). The contemporary management of cancers of the sinonasal tract in adults. CA A Cancer J Clin, 73: 72–112. <https://doi.org/10.3322/caac.21752>
29. Патент No 2762238 Российская Федерация, МПК А61В; А61Н; А61К; А61К; А61Р. Способ комбинированного лечения местно-распространенных злокачественных новообразований носоглотки текст / Раджабова З.А., Раджабов С. Д., Котов М. А., Митрофанов А. С., Гиршович М. М., Пономарева О. И., Клименко В. В., Костромин Е. В.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – No 2021104122; заявл. 17.02.2020; опубл. 16.12.2021, Бюл. No35. – 12 с.
Patent No. 2762238 Russian Federation, IPC A61B; A61N; A61K; A61K; A61P. A method of combined treatment of locally widespread malignant tumors of the nasopharynx text / Radjabova Z. A., Radjabov S. D., Kotov M. A., Mitrofanov A. S., Girshovich M. M., Ponomareva O. I., Klimentko V. V., Kostromina E. V.; inventor proprietor Federal State Budgetary Institution «N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (RU). – No. 2021104122; application 17.02.2020; publ. 16.12.2021, Bul. No35. – 12 p.
30. Mitrofanov A. P-54. Response rate after chemoembolization with followed radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma / Mitrofanov A., Radzhabova Z., Kotov M., Radzhabov S., Girshovich M., Ponomareva O. // Oral Oncology. – 2021. – Vol. 118(S). – P. 8.
31. Эффективность метода суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли как этапа в комбинированном лечении рака носоглотки (тезисы) / Митрофанов А. С., Раджабова З. А., Котов М. А., Раджабов С. Д., Гиршович М. М., Пономарева О. И. // Тезисы. VII Петербургский международный онкологический форум (бюлье нохи 2021)». – СПб: АННО «Вопросы онкологии», 2021. – С. 144–145.
Mitrofanov A. P-54. Response rate after chemoembolization with followed radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma / Mitrofanov A., Radzhabova Z., Kotov M., Radzhabov S., Girshovich M., Ponomareva O. // Oral Oncology. – 2021. – Vol. 118(S). – P. 8.
32. Современный подход к диагностике и лечению местно-распространенных злокачественных новообразований головы и шеи / Раджабов С. Д., Иванов А. А., Воронов В. Г., Раджабова З. А., Митрофанов А. С. // Эндovasкулярная хирургия. – 2021. – Т. 8, No4. – С. 332–338. – DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8-4-332-333.
Modern approach to diagnostics and treatment of locally advanced malignant head and neck // S. D. Radzhabov, A. A. Ivanov, V. G. Voronov, Z. A. Radzhabova, A. S. Mitrofanov // Endovascular surgery. – 2021. – Vol. 8, No. 4. – 332–338p. – DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8-4-332-333.
33. Результаты лечения пациентов с раком носоглотки после суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли / Митрофанов А. С., Раджабова З. А., Котов М. А., Раджабова М. А. // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». – 2022. – Т. 4, No31. – С. 35–39. – DOI: 10.33667/2078-5631-2022-31-35-39.

Mitrofanov A. S., Radzhabova Z. A., Kotov M. A., Radzhabova M. A. Results of treatment of patients with nasopharyngeal cancer after superselective chemoembolization of tumor vessels. *Medical alphabet*. 2022; (31): 35–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-35-39>

34. Результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями носоглотки после суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли / Митрофанов А. С., Раджабова З. А., Котов М. А., Раджабов С. Д., Гиршович М. М., Пonomарева О. И., Костромина Е. В., Клименко В. В. // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, No.3. – С. 487–496. – DOI: 10.37469/10507-3758-2023-69-3-487-496.

Mitrofanov, A., Radzhabova, Z., Radzhabov, S., Kotov, M., Pnomareva, O., Girshovich, M., Kostromina, E., & Klimentko, V. (2023). Results of treatment of patients with nasopharyngeal malignancies after superselective chemoembolization of tumor vessels. *Voprosy Onkologii*, 69(3), 487–496. <https://doi.org/10.37469/10507-3758-2023-69-3-487-496>

Статья поступила / Received 07.10.24
Получена после рецензирования / Revised 21.11.24
Принята в печать / Accepted 02.12.24

Сведения об авторах

Мерабишвили Вахтанг Михайлович, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий отделом онкологической статистики¹, председатель научно-методического совета по развитию информационных систем онкологической службы Северо-Западного федерального округа Российской Федерации, руководитель популяционного онкологического регистра СЗФО РФ. E-mail: MVM@niioncologii.ru. SPIN-код: 5705–6327. ORCID: 0000–0002–1521–455X

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна, д.м.н., доцент, заведующий хирургическим отделением опухолей головы и шеи¹. E-mail: radzam@mail.ru. SPIN-код: 5137–6393. Researcher ID (WOS): X-6941–2018. Scopus ID 25648152900. ORCID: 0000–0002–6895–0497

Левченко Евгений Владимирович, д.м.н., доцент, член-корреспондент РАН, заведующий хирургическим отделением торакальной онкологии¹. E-mail: onco.lev@gmail.com. Resercher ID. X-8697–2018 / SPIN-код 2743–8968 / Scopus ID 55658789500. ORCID: 0000–0003–3837–2515

Васильев Александр Борисович, главный врач клиники «Профилактика», врач-стоматолог высшей категории².

Раджабова Мадина Абдурахмановна, врач-онколог отделения опухолей головы и шеи¹. E-mail: modya96@mail.ru. Researcher ID: X-9163–2018. ORCID: 0000–0001–7679–129X

Чуглова Дина Александровна, врач-патологоанатом¹. E-mail: dchuglova@gmail.com. SCOPUS Author ID: 57219950352. ORCID: 0009–0004–3541–3515

Попова Александра Леонидовна, клинический ординатор¹. E-mail: saylurk@gmail.com. Researcher ID (WOS): KPY-2532–2024. ORCID: 0009–0005–4836–2128

Кустов Максим Олегович, врач-онколог клинико-диагностического отделения¹, врач-оториноларинголог, врач-онколог, доцент кафедры оториноларингологии³. E-mail: kustovlor@mail.ru. Researcher ID (WOS): O-7466–2014. ORCID: 0009–0004–3375–4877

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский региональный благотворительный общественный фонд «Профилактика рака», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна. E-mail: radzam@mail.ru

Для цитирования: Мерабишвили В. М., Раджабова З. А.-Г., Левченко Е. В., Васильев А. Б., Раджабова М. А., Чуглова Д. А., Попова А. Л., Кустов М. О. Состояние онкологической помощи в России: злокачественные новообразования полости носа, среднего уха и придаточных пазух, распространенность и выживаемость больных (клинико-популяционное исследование). *Медицинский алфавит*. 2024; (32): 60–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-60-70>

About authors

Merabishvili Vakhtang M., DM Sci (habil.), professor, leading researcher, head of Scientific Laboratory of Oncological Statistics¹, Chairman of the Scientific and Methodological Council for the Development of Information Systems of the Oncological Service of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, head of the Population Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation. E-mail: MVM@niioncologii.ru. SPIN-код: 5705–6327. ORCID: 0000–0002–1521–455X

Radzhabova Zamira A.-G., DM Sci (habil.), associate professor, head of Surgical Dept of Head and Neck Tumors¹. E-mail: radzam@mail.ru. SPIN-code: 5137–6393. Researcher ID (WOS): X-6941–2018. Scopus ID 25648152900. ORCID: 0000–0002–6895–0497

Levchenko Evgeniy V., DM Sci (habil.), corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of Dept of Thoracic Oncology¹.

E-mail: onco.lev@gmail.com. Resercher ID. X-8697–2018. SPIN-код 2743–8968.

Scopus ID 55658789500. ORCID: 0000–0003–3837–2515

Vasil'ev Alexandr B., chief physician of Clinic «Prophylaxis», dentist of the highest category².

Radzhabova Madina A., oncologist at Dept of Head and Neck Oncology¹.

E-mail: modya96@mail.ru. Researcher ID: X-9163–2018. ORCID: 0000–0001–7679–129X

Chuglova Dina Alexandrovna, pathologist¹. E-mail: dchuglova@gmail.com.

SCOPUS Author ID: 57219950352. ORCID: 0009–0004–3541–3515

Popova Aleksandra L., clinical resident at Dept of Head and Neck Oncology¹.

E-mail: saylurk@gmail.com. Researcher ID (WOS): KPY-2532–2024.

ORCID: 0009–0005–4836–2128

Kustov Maxim O., PhD Med, oncologist at Clinical and Diagnostic Dept¹, ENT

specialist, medical oncologist, associate professor at Dept of Otolaryngology³.

E-mail: kustovlor@mail.ru. Researcher ID (WOS): O-7466–2014.

ORCID: 0009–0004–3375–4877

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Regional Charitable Foundation «Cancer Prevention»,

St. Petersburg, Russia

³I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Radzhabova Zamira A.-G. E-mail: radzam@mail.ru

For citation: Merabishvili V. M., Radzhabova Z. A.-G., Levchenko E. V., Vasil'ev A. B., Radzhabova M. A., Chuglova D. A., Popova A. L., Kustov M. O. The state of cancer care in Russia: malignant tumors of the nasal cavity, middle ear and paranasal sinuses, prevalence and survival of patients (clinical and population-based study). *Medical alphabet*. 2024; (32): 60–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-60-70>



Подписка на журнал
2024–2025



Медицинский
алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «**Диагностика и онкотерапия**»

Печатная версия – 700 руб., электронная версия любого журнала – 500 руб. (за номер).

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ», г. Москва

К/с 30101810400000000225,

БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит». Серия «**Диагностика и онкотерапия**» (4 выпуска в год).

Цена: 2800 руб. в год (печатная версия) или 2000 руб. (электронная версия).

Как подписаться

- Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
- Оплата через онлайн-банк издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».