

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 13 / 2022

DIAGNOSTICS
& cancer therapyMEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (2)



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



КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ¹⁻⁵ СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ^{1,6,7}



НАВЕЛЬБИН Капсулы

винорелбин

С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Контроль заболевания¹⁻⁵
Низкая кумулятивная токсичность¹⁻²
Качество жизни¹⁻⁷

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

Торговое название: Навельбин. МНН: винорелбин. Показания: немелкоклеточный рак легкого; распространенный рак молочной железы. Способ применения: внутрь. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата; ИАЧН <1500; ИЧТ <100000; снижение всасывания в ЖКТ; резекция желудка или двенадцатиперстной кишки; инфекционные заболевания; недостаточность функции печени; потребность в оксигенотерапии; беременность и лактация; возраст до 18 лет и др. Побочное действие, с осторожностью: см. инструкцию по применению. Дозировка: в соответствии с назначением врача. ПРИМЕНЯТЬ СТРОГО ПО НАЗНАЧЕНИЮ ВРАЧА! Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. № РУ: ЛС-000704. Отпускается по рецепту.

1. Petrelli F *et al.* European J Clin Med Oncol. 2011; 3:32-41. 2. Aapro M & Finek J. Cancer Treat Rev. 2012; 38:120-6. 3. Bennouna J *et al.* Clin Lung Cancer. 2014; 15:258-65. 4. Freyer G *et al.* J Clin Oncol. 2003; 21:35-40. 5. Campone M *et al.* Breast J. 2013; 19:240-9. 6. Strada MR *et al.* Clin Breast Cancer. 2012; 12:309. 7. Jensen LH *et al.* Lung Cancer. 2008; 62:85-91.

За более подробной информацией о препарате обращайтесь по адресу: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15.
Тел.: +7 495 789 9533, факс.: +7 495 789 9534, www.pierre-fabre.com/ru-ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com



Pierre Fabre

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+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 Кирихин
medalfavit1@list.ru

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

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

Журнал включен в перечень ВАК.
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.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
eLibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru,
e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта
России», «Урал-Пресс» индекс 014517.

Периодичность: 40 выпусков в год.

Подписано в печать 11.07.2022.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2022

Содержание

- 7 Применение пероральной формы винорелбина при метастатическом раке молочной железы – выбор в пользу качества жизни
Е. В. Лубенникова, М. В. Хорошилов, Н. Ц. Дробот, Е. В. Артамонова
- 14 Анализ результатов лечения и показателей выживаемости с оценкой прогностических факторов при местнораспространенном высокодифференцированном раке щитовидной железы
З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, А.С. Митрофанов, Е.В. Левченко
- 18 Есть ли место химиотерапии в первой линии лечения метастатического НМРЛ в эпоху иммунотерапии?
Д.И. Юдин, К.К. Лактионов
- 22 Ранняя диагностика рака молочной железы с использованием мультипараметрического ультразвукового исследования и гибридных технологий
М.И. Арабачян, А.В. Борсуков
- 26 Комплексная оценка качества жизни у пациентов во время проведения неоадьювантной химиотерапии
Ю.И. Бузиашвили, И.С. Стилиди, Э.У. Асымбекова, С.Т. Мацкеплишвили, Э.Ф. Тугеева, Н.К. Ахмедярова, Е.В. Артамонова, Ф.Р. Акилдзенов
- 32 Возможности применения контрастно-усиленного ультразвукового исследования в формировании протокола виртуальной динамической нефросцинтиграфии у пациентов с сахарным диабетом II типа
А.В. Борсуков, О.А. Горбатенко
- 39 Эпидемиологическая характеристика заболеваемости злокачественными новообразованиями в Сибирском федеральном округе в 2008–2019 годах
Н.Г. Ширлина, В.Л. Стасенко, О.В. Плотникова, И.А. Сохошко
- 44 Профилактика и коррекция гипергликемии, возникающей на фоне терапии аллелисбимом (взгляд эндокринолога)
И.М. Коваленко
- 50 Подписка

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 по специальностям:

- 14.01.06 Психиатрия (медицинские науки),
- 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки),
- 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки),
- 14.01.28 Гастроэнтерология (медицинские науки),
- 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),
- 3.1.18 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 для цитирования: Артамонова Е.В. Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метастатическая терапия, комбинации с анти-HER2-препаратами. Медицинский алфавит. 2020; (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>



Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfred Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

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

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov

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

'Diagnostics and oncotherapy'

Project Manager

Nikolay Kiryukhin

medalfavit1@list.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

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 PhD and Doctor of Sciences.

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.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. 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 № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 40 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: July 11, 2022.

© 2022 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Use of peroral form of vinorelbine in metastatic breast cancer – choice in favor of quality of life**
E. V. Lubennikova, M. V. Khoroshilov, N.C.-D. Drobot, E. V. Artamonova
- 14 **Analysis of treatment results and survival rates with assessment of prognostic factors in locally advanced well-differentiated thyroid cancer**
Z.A.-G. Radzhabova, M. A. Kotov, A. S. Mitrofanov, E. V. Levchenko
- 18 **Is there a place for chemotherapy in first line of treatment for metastatic NSCLC in era of immunotherapy?**
D. I. Yudin, K. K. Laktionov
- 22 **Early diagnosis of breast cancer using multiparametric ultrasound and hybrid technologies**
M. I. Arabachyan, A. V. Borsukov
- 26 **Comprehensive assessment of quality of life in patients during neoadjuvant chemotherapy**
J. I. Buziashvili, I. S. Stilidi, E. U. Asymbekova, E. V. Artamonova, S. T. Mackeplishvili, E. F. Tugeeva, N. K. Ahmedyarova, F. R. Akildzhonov
- 32 **Possibilities of using contrast-enhanced ultrasound in formation of virtual dynamic nephroscintigraphy protocol in patients with type II diabetes mellitus**
A. V. Borsukov, O. A. Gorbatenko
- 39 **Epidemiological characteristics of incidence of malignant neoplasms in Siberian Federal District for 2008–2019**
N. G. Shilina, V. L. Stasenko, O. V. Plotnikova, I. A. Sokhoshko
- 44 **Prevention and correction of alpelisib-induced hyperglycemia (view of endocrinologist)**
I. M. Kovalenko
- 50 **Subscription**

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 in the following specialties:

- 14.01.06 Psychiatry (Medical sciences),
- 14.03.09 Clinical immunology, allergology (Medical sciences)
- 01.14.13 Radiation diagnostics, radiation therapy (Medical sciences),
- 14.01.28 Gastroenterology (Medical sciences),
- 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),
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (Medical sciences).

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

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

Главный редактор журнала

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

Редакционный совет журнала

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

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

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

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

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

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

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, 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 РФ (Москва)

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

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

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

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

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

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

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

Редакционная коллегия серии «Диагностика и онкотерапия»

Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

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

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РUDN», проф. кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», зам. гл. врача по онкологии ГБУЗ «ГКБ № 40»

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

Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

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

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

Вишнякова Мария Валентиновна (Москва), д.м.н., рук. рентгенологического отдела, зав. кафедрой лучевой диагностики ГБУЗ МО «МНИКИ имени М.Ф. Владимирского», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава Московской области

Владимирова Любовь Юрьевна (г. Ростов), д.м.н., проф., рук. отдела лекарственного лечения опухолей, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Гладков Олег Александрович (г. Челябинск), д.м.н., заслуженный врач России, директор онкологической клиники «Эвмед»

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

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

Королева Ирина Альбертовна (г. Самара), д.м.н., проф. кафедры клинической медицины последипломного образования ЧУ ООБ «Медицинский университет „РЕАВИЗ“»

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

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

Манзюк Людмила Валентиновна (Москва), д.м.н., проф., рук. отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO

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

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

Семиглазова Татьяна Юрьевна (Санкт-Петербург), д.м.н., зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова», проф. кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

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

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)

Balan V. E. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), prof., Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, 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 I. 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)

Ostroumova O. D., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

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

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

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

Editorial Board of 'Diagnostics and oncotherapy' series

Editor-in-Chief

Artamonova E. V., DM Sci (habil.), Head of the 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.), prof., head of Oncology and Hematology Dept at Peoples' Friendship University of Russia, deputy chief doctor in oncology at City Clinical Hospital No 40, 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

Vishnyakova M. V., DM Sci (habil.), head of X-Ray Dept, head of Dept of Radiation Diagnostics in Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirov, chief specialist in radiation diagnostics of the Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia

Vladimirova L. Yu., DM Sci (habil.), prof., head of Drug Treatment of Tumors Dept, head of Anticancer Drug Therapy Dept No. 1 of Rostov Research Institute for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Gladkov O. A., DM Sci (habil.), honored doctor of Russia, director of Oncological Clinic 'Evmed', Chelyabinsk, Russia

Gutorov S. L., DM Sci (habil.), leading researcher Dept of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 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

Koroleva I. A., DM Sci (habil.), prof. at Dept of Clinical Medicine of Postgraduate Education of Samara Medical University 'REAVIZ', Samara, Russia

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

Manzyuk L. V., DM Sci (habil.), prof., head of Outpatient Chemotherapy Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, member of working group on development of practical recommendations RUSSCO, Moscow, Russia

Radjabova Z. A.-G., PhD Med, head of the Surgical Dept of Head and Neck Tumors, National Medical Research Center of Oncology named after 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.), head of Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation of Research Institute of Oncology n.a. N. N. Petrov, prof. at Oncology Dept of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, 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

Применение пероральной формы винорелбина при метастатическом раке молочной железы – выбор в пользу качества жизни

Е. В. Лубенникова¹, М. В. Хорошилов¹, Н. Ц. Дробот¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) на сегодняшний день является неизлечимой болезнью, основными целями лечения являются prolongation жизни, сохранение и повышение ее качества и контроль над симптомами. Современный арсенал противоопухолевых средств при выборе оптимального режима лечения позволяет руководствоваться не только показателями эффективности и безопасности, но и учитывать удобство применения препаратов. Так, пероральная форма винорелбина демонстрирует высокую противоопухолевую эффективность вне зависимости от подтипа мРМЖ и линии лечения, а также позволяет пациенту избежать серьезной токсичности и сохранять привычный образ жизни. В данном обзоре представлены результаты основных клинических исследований винорелбина, особое внимание уделено комбинациям для лечения HER2-положительного метастатического рака молочной железы. Представлен случай успешного лечения редкой патологии – метастатического HER2-позитивного рака молочной железы у мужчины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический рак молочной железы, HER2-позитивный рак молочной железы, химиотерапия, пероральный винорелбин, качество жизни.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of peroral form of vinorelbine in metastatic breast cancer – choice in favor of quality of life

E. V. Lubennikova¹, M. V. Khoroshilov¹, N.C.-D. Drobot¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}

¹Russian Oncological Scientific Centre n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

SUMMARY

Metastatic breast cancer (MBC) is an incurable disease by now. The main goals of treatment are prolongation of life, control of symptoms and preservation/improvement of quality of life. The modern arsenal of antitumor agents when choosing the optimal treatment regimen allows to be guided not only by efficiency and safety values, but also to take into account the ease of using drugs. Thus, the oral form of vinorelbine demonstrates high antitumor efficacy regardless of the subtype of breast cancer and the line of treatment, and also allows the patient to avoid serious toxicity and lead a regular lifestyle. This overview presents the results of the main clinical studies of vinorelbine, with special attention to combinations for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. A case of successful treatment of a rare pathology – metastatic HER2-positive breast cancer in a man is presented.

KEY WORDS: metastatic breast cancer, HER2-positive breast cancer, chemotherapy, oral vinorelbine, quality of life.

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

Введение

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) в настоящее время остается неизлечимой болезнью, однако успехи современной лекарственной терапии (расширение арсенала лечебных опций и оптимизация их последовательного применения) в большом проценте случаев позволяют длительно контролировать процесс, переводя его в разряд хронических, и иногда годами сдерживать рост и прогрессирование опухоли. Поэтому основной целью лечения распространенной болезни сегодня является не только увеличение продолжительности жизни, но и сохранение и повышение ее качества. Важнейшую роль в обеспечении высокого качества жизни играют пероральные формы цитостатиков, одним из которых является винорелбин

в капсулах. Эта лекарственная форма, с одной стороны, сохраняет все противоопухолевые свойства препарата, доказавшего свою высокую эффективность в том числе при мРМЖ, а с другой – характеризуется безопасностью и низкой токсичностью, позволяя пациентке получать терапию амбулаторно и вести обычный образ жизни с минимальным числом визитов к онкологу. Препарат эффективен при различных молекулярно-генетических подтипах, включая HER2+ мРМЖ в комбинации с анти-HER2-терапией.

Гиперэкспрессия HER2 является уникальной биологической характеристикой и выделяет больных HER2-положительным раком в особую группу, требующую специфического подхода к лечению. Такие опухоли характери-

зуется агрессивным течением, низкой чувствительностью к эндокринотерапии и химиотерапевтическим агентам, что относит их к прогностически неблагоприятным. Однако разработка и внедрение в практику трастузумаба – первого таргетного препарата, нацеленного на блокаду рецептора HER2, а впоследствии и целого арсенала анти-HER – препаратов, кардинально изменили природное течение болезни.

Таргетная терапия прочно заняла лидирующие позиции в онкологии, однако химиотерапия остается основой лечения метастатического рака. Прогрессия болезни требует смены эндокринного / химиотерапевтического агента при сохранении анти-HER2 – терапии. И крайне важно выбрать эффективный и безопасный препарат для достижения основных целей лечения диссеминированного РМЖ.

Стандарты терапии HER2-положительного мРМЖ

Результаты исследования Slamon *et al.*, опубликованные в 2001 году, на долгие годы закрепили комбинацию таксанов с трастузумабом в качестве стандарта первой линии терапии метастатического HER2-положительного РМЖ, позволив добиться медианы общей выживаемости (ОВ) в 25 месяцев [1]. Улучшить результаты первой линии терапии удалось с появлением нового таргетного препарата – пертузумаба. Пертузумаб – первый в классе ингибитор димеризации HER2, блокирующий димеризацию HER2 с другими белками семейства HER. Регистрационным исследованием, подтвердившим высокую клиническую эффективность пертузумаба при метастатическом HER2-положительном РМЖ, стало рандомизированное исследование III фазы CLEOPATRA [2]. Добавление пертузумаба к стандартному режиму трастузумаб + доцетаксел позволило увеличить медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) до 18,5 месяца в сравнении с 12,4 месяца в контрольной группе (ОР = 0,62; 95 % ДИ: 0,51–0,75; $p < 0,001$). Главным результатом стало увеличение ОВ в группе экспериментальной терапии до рекордной медианы в 56,5 месяца, тогда как медиана ОВ в группе плацебо составила 40,8 месяца.

Также мы располагаем рекомендованным во второй линии препаратом T-DM1. Трастузумаб эмтанзин (T-DM1) является конъюгатом трастузумаба и DM1 (производное мейтанзина, ингибитор полимеризации тубулина), связанных между собой посредством стабильного тиоэфирного линкера MCC. В исследование EMILIA [3] группа терапии T-DM1 демонстрировала значимое увеличение медианы ВБП до 9,6 месяца против 6,4 месяца с более высокой частотой объективных ответов (ЧОО) – 43,6 % против 30,8 % по сравнению с контрольной группой, получавшей терапию лапатинибом + капецитабином.

Для пациентов с положительными гормональными рецепторами, не требующих быстрого ответа на химиотерапию, обосновано использование эндокринотерапии, но обязательно в сочетании с анти-HER2 – агентами. Гиперэкспрессия HER2 сопряжена с низкой чувствительностью к эндокринотерапии в монорежиме. Однако эффективность комбинированного применения ингибиторов ароматазы в сочетании с трастузумабом или лапатинибом была продемонстрирована рядом исследований как при метастатическом, так и при местнораспространенном HER2-положительном раке молочной железы [4–8].

В 2020 году опубликованы результаты исследования II фазы PERTAIN [9], продемонстрировавшие высокую эффективность комбинации трастузумаб + пертузумаб + ингибитор ароматазы в первой линии лечения люминального HER2-положительного мРМЖ. Медиана ВБП составила 27 месяцев, медиана ОВ достигла 65 месяцев.

Сегодня при прогрессировании болезни уже не ставится под сомнение необходимость продолжения анти-HER – терапии со сменой режима лечения, так как эта тактика позволяет значимо увеличить время до следующего прогрессирования и продолжительность жизни в целом [10]. При этом оправданными являются оба подхода: сохранение трастузумаба, как таргетного агента, в комбинации с другим цитостатиком или переход на другие анти-HER2 – агенты [11–15]. Таким образом, разработка и одобрение новых комбинаций цитостатиков с таргетными анти-HER – препаратами позволяет увеличить число возможных линий лечения и дает в руки врачу дополнительное оружие против опухоли. В качестве химиотерапевтического агента активно изучался препарат винорелбин, благодаря высокой эффективности и благоприятному профилю токсичности данная комбинация и сегодня сохраняет свою актуальность.

Винорелбин в лечении мРМЖ

Винорелбин – полусинтетический винко-алкалоид третьего поколения, обладающий антимицротрубочковой активностью, ингибирующий митоз опухолевых клеток в фазе G2/M [16]. Препарат продемонстрировал высокую эффективность как в монорежимах, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами вне зависимости от линии лечения метастатического РМЖ [15–18]. При использовании внутривенной формы препарата частота объективных ответов (ЧОО) достигает 41–50 % при удовлетворительной переносимости. При этом такое угрожающее нежелательное явление, как флебит в месте инъекции отмечался у 7 % больных, все случаи требовали дополнительного лечения [19, 20].

Винорелбин для перорального применения

Форма для приема внутрь удобна для амбулаторного использования, принимается раз в неделю. Стандартным режимом дозирования при монотерапии является прием 60 мг/м² первые 3 недели, после оценки переносимости предполагается эскалация дозы до 80 мг/м², также еженедельно. В клинических исследованиях изучались и другие дозовые режимы, в частности метронормный прием винорелбина в дозе 30–50 мг три раза в неделю, что может быть уместным в случае неудовлетворительной переносимости стандартного режима. Лечение может вызывать тошноту, рвоту, в связи с чем рекомендуется профилактический прием антиэметогенных средств за 30–60 минут до приема винорелбина (предпочтительно антагонисты 5НТЗ).

Эффективность и безопасность монотерапии пероральным винорелбином в первой линии лечения мРМЖ были продемонстрированы пилотным исследованием G. Freyer и соавт. ЧОО составила 31 % с медианой продолжительности ответа 38 недель. Медиана ВБП – 17,4 недели, медиана ОВ – 24,0 месяца [21]. Наиболее частым нежелательным явлением была нейтропения, частота

фебрильных нейтропений не превысила 5 %. Тошнота и рвота III–IV степени также была на уровне 5 %, следует учесть, что профилактическая терапия антиэметиками не проводилась. Исследование также оценивало качество жизни пациентов и не зафиксировало негативного влияния терапии винорелбином на глобальные показатели.

Ряд исследований подтвердили эффективность пероральной формы винорелбина при различных подтипах РМЖ как в первой, так и в последующих линиях лечения. Описанная ЧОО варьировала от 26 до 42 %, медиана ВБП – от 5,0 до 8,2 месяца, вне зависимости от линии терапии [22–28].

Винорелбин + трастузумаб при HER2-позитивном мРМЖ

В доклинических испытаниях был отмечен высокий синергизм винорелбина с трастузумабом [29–31], что позже нашло отражение в результатах клинических исследований.

Комбинация трастузумаба с винорелбином для перорального приема доказала свою эффективность в ряде исследований. Впервые комбинация была оценена в исследовании II фазы, опубликованном в 2006 году [34]. 83 больным HER2-позитивным мРМЖ проводилась терапия первой линии трастузумабом с винорелбином внутривенно или перорально. Данный режим обеспечил достижение объективного ответа у 84 % больных с полной регрессией опухоли в 16 % наблюдений. Медиана времени до прогрессирования составила 12 месяцев, медиана ОВ – 31 месяц.

Впечатляющими выглядят результаты исследования III фазы HERNATA [32], сравнившего два режима терапии: винорелбин (30–35 мг/м² внутривенно в дни 1-, 8-, 21-дневного цикла) + трастузумаб и доцетаксел (100 мг/м², цикл – 21 день) + трастузумаб в качестве первой линии терапии HER2-позитивного мРМЖ. Оба режима показали высокую эффективность, статистически достоверных различий в медианах ВБП (ОР = 0,94; 95 % ДИ: 0,71–1,25; $p = 0,6700$) и ОВ (ОР = 1,01; 95 % ДИ: 0,71–1,42; $p = 0,9800$) не зафиксировано, однако в численном эквиваленте некоторое преимущество отмечено для группы терапии винорелбином. Так, медианы ВБП составили 15,3 против 12,4 месяца, медианы ОВ – 38,8 против 35,7 месяца в когортах с винорелбином и доцетакселом соответственно. В обеих группах отмечена высокая ЧОО в 59 %, однако медиана времени до неэффективности терапии была достоверно выше в группе винорелбина и составила 7,7 против 5,6 месяца на терапии доцетакселом (ОР = 0,50; 95 % ДИ: 0,38–0,64; $p < 0,0001$). Комбинация винорелбин + трастузумаб имела более благоприятный профиль токсичности, редукция дозы и отмена терапии требовались значительно реже, чем в группе с доцетакселом, в 7 и 20 % наблюдений соответственно.

Аналогичные результаты получены в другом исследовании III фазы – TRAVIOTA [33], в котором контрольная группа получала комбинацию трастузумаба с таксановым агентом по выбору врача (доцетакселом или паклитакселом). Комбинация винорелбин + трастузумаб также продемонстрировала более благоприятный профиль безопасности при сопоставимой эффективности. Медиана ВБП была численно выше в группе винорелбина: 8,5 против 6,0 месяца ($p = 0,0900$), однако различия не достигли статистической значимости.

Коллеги из Австрии в ходе наблюдательного исследования оценили комбинацию винорелбина капсулы с трастузумабом в первой и второй линиях терапии [35]. Полный ответ отмечен у 18 % включенных больных, частичная регрессия – у 21 % и длительная стабилизация, свыше 6 месяцев, – в 11 %. Медиана ВБП составила 9 месяцев.

Обобщая результаты других исследований данной комбинации [36, 37] важно отметить: показатели эффективности были схожи и несколько варьировали в зависимости от линии терапии, однако авторы неизменно отмечают низкую токсичность предлагаемого режима и сохранение высокого качества жизни пациентов.

Винорелбин + трастузумаб + пертузумаб при HER2-позитивном мРМЖ

Современный стандарт анти-HER – терапии первой линии предполагает использование комбинации трастузумаба с пертузумабом. Комбинация винорелбина с двойной анти-HER – блокадой изучалась в крупном исследовании II фазы VELVET [38, 39]. Все пациенты получали комбинацию винорелбина капсулы с двойной анти-HER – блокадой в стандартных дозах, когорты различались лишь способом введения таргетных препаратов, в когорте II таргетные препараты вводились конкурентно в одном инфузионном пакете. Тройная комбинация препаратов позволила достичь рекордной ЧОО в 85 %, при этом отмечена быстрая реализация эффекта, в среднем 2,1 месяца. Медиана ВБП составила 14,3 месяца, медиана ОВ не достигнута.

Добавление пертузумаба в схему лечения изменило профиль токсичности, увеличив частоту диарей различных степеней до 57,5 %, частота диарей III–IV степени составила 6,6 %. Также частота гематологических нежелательных явлений была несколько выше, чем репортировалось в исследованиях без пертузумаба.

В 2021 году опубликованы результаты ретроспективного исследования, проведенного группой ученых из Израиля [40]. В качестве первой линии терапии все пациенты получали комбинацию «трастузумаб + пертузумаб» с таксановым партнером (доцетаксел / паклитаксел / наб-паклитаксел – 87 пациентов) или винорелбином (внутривенно или внутрь – 65 пациентов). Первичный анализ показал преимущество таксановых режимов с медианой ВБП 32,9 месяца против 14,2 месяца в группе винорелбина (ОР = 0,56 [0,36–0,88]; $p = 0,01$). Однако при многофакторном анализе, учитывавшем возраст, статус по шкале ECOG, статус эстрогеновых рецепторов, характер метастазирования и болезнь *de novo*, различия утратили статистическую значимость (ОР = 0,68 [0,4–1,1]; $p = 0,11$).

Различия в ОВ статистической достоверности между группами не достигли, численно выигрывала когорта таксановых режимов: 56 месяцев против 41 месяца (ОР = 0,69 [0,39–1,23]; $p = 0,2$).

Практически в два раза чаще приходилось завершать терапию в связи с развившейся токсичностью у больных, получавших таксаны: 40 % против 22 % среди больных, получавших винорелбин ($p = 0,04$). Самым частым нежелательным явлением терапии винорелбином была нейтропения, однако в абсолютном большинстве случаев

редукция дозы позволяла продолжить терапию. Самой частой причиной отмены терапии таксанами стала периферическая нейропатия.

Авторы признают недостатки ретроспективного исследования, однако на основании полученных результатов делают вывод, что комбинация винорелбина с двойной анти-HER – блокадой эффективна в первой линии терапии метастатического РМЖ и требует дальнейшего изучения.

Клиническое наблюдение

В нашем отделении имеется опыт применения пероральной формы винорелбина при мРМЖ в различных клинических ситуациях. В настоящей публикации мы поделимся опытом лечения больного люминальным HER2-позитивным раком молочной железы.

Пациент N., 55 лет, соматически неотягощен, впервые обратил внимание на уплотнение в левой грудной железе в 2015 году, но за медицинской помощью не обращался. В 2020 году стал отмечать постепенный рост данного образования, деформацию железы, появление плотных узловых образований в левой подмышечной области.

Самостоятельно обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина», и в марте 2020 года при комплексном обследовании был установлен и морфологически верифицирован диагноз рака левой грудной железы T4N3M0. Маммографическое исследование с УЗИ показало утолщение кожи всей железы, наличие опухолевого образования неправильной формы до 5,5 см, инфильтрирующего грудную мышцу. В левой аксиллярной области определялись множественные измененные лимфатические узлы до 2,4 см и конгломерат 4,0 × 3,0 см. В левой подключичной области слева – цепочка метастатически пораженных лимфоузлов до 1,2 см в диаметре. По данным комплексного обследования, отдаленных метастазов не выявлено. Мутаций в генах *BRCA1/2* не выявлено.

Выполнена сог-биопсия образования молочной железы, верифицирован инфильтративный протоковый рак молочной железы G2, при тонкоигольной пункции подтверждено метастатическое поражение лимфоузлов. По данным ИГХ, РЭ – 8, РП – 7, Ki67 – 40 %, HER2/neu 2+ (необходима FISH-реакция).

Учитывая люминальный подтип опухоли с неопределенным статусом HER2, на время ожидания результатов FISH-исследования пациенту был назначен тамоксифен в дозе 20 мг один раз в сутки ежедневно. Лечение осложнилось гнойным маститом с формированием свища. Проведена антибактериальная терапия с эффектом. На момент получения результатов FISH-исследования после 6 недель терапии тамоксифеном отмечен выраженный клинический эффект. Выявлена амплификация HER2, однако, учитывая выраженную положительную динамику, люминальный подтип опухоли с высокой экспрессией гормональных рецепторов и желание пациента получать максимально щадящее лечение, на консилиуме принято решение продолжить гормонотерапию с добавлением двойной анти-HER2 – блокады в режиме пертузумаб + трастузумаб каждые 3 недели.

С апреля 2020 пациенту было проведено восемь курсов таргетной терапии трастузумабом 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) и пертузумабом 420 мг (нагрузочная доза

840 мг) каждые 3 недели, продолжен прием тамоксифена. Лечение переносил удовлетворительно, с периодическими диареями в пределах II степени. Уже после четырех циклов терапии зафиксирована частичная регрессия опухоли: отек кожи уменьшился, размеры опухолевого узла сократились до 3,0 × 1,8 см, лимфатические узлы в подключичной области перестали определяться, в аксиллярной области сократились до 1,4 см, конгломерат перестал определяться. Достигнутый эффект сохранялся на протяжении лечения.

В октябре 2020 года выполнена радикальная мастэктомия слева с пластикой подмышечно-подключично-подлопаточной области композитным мышечным трансплантатом. При гистологическом исследовании: остаточная опухоль 3,5 × 3,0 × 2,5 см представлена инфильтративным раком неспецифического типа с признаками лечебного патоморфоза RCB-III (4.255). Клеточность опухоли – 96 %, отмечено врастание опухоли в кожу соска, признаки ангиолимфатической и периневральной инвазии. Стромальные TIL – 4 %. Лимфатических узлов с метастазами – 6 из 9. ИГХ-исследование: РЭ – 7, РП – 5, HER2/neu 2+, Ki-67 – 23 %.

С учетом распространенности онкологического процесса, морфологического и молекулярно-биологического типа опухоли, а также ранее проведенного лечения, решением консилиума рекомендовано проведение адъювантной химиотаргетной терапии по схеме: четыре курса АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) каждые 3 недели; далее четыре курса по схеме: доцетаксел 75 мг/м² + трастузумаб 6 мг/кг + пертузумаб 420 мг каждые 3 недели. Первый блок терапии был проведен в запланированном режиме и осложнился астенией II степени, нейтропенией II степени, тошнотой I степени и гастроинтестинальной токсичностью II степени. Однако первый же цикл второго блока, несмотря на проводимую Г-КСФ профилактику, осложнился фебрильной нейтропенией, агранулоцитозом, мукозитом III степени, диареей II степени, астенией II степени, в связи с чем пациент был экстренно госпитализирован, проводилась антибактериальная, противогрибковая терапия, терапия октреатидом. В течение 5 дней нежелательные явления купированы.

Ввиду осложнившегося первого курса второго блока терапии второй курс проведен с редукцией дозы доцетаксела на 30 %. Несмотря на это, лечение осложнилось нейтропенией II степени, астенией II степени, стоматитом II степени, обострением мочекаменной болезни, по поводу чего потребовалась экстренная госпитализация в урологический стационар. Перерыв в лечении составил более 6 недель. От дальнейшего проведения химиотерапии пациент категорически отказался. Проведен курс адъювантной лучевой терапии на левую половину грудной стенки и зоны лимфоттока. Адъювантная терапия трастузумабом завершена в июне 2021 года. По данным ПЭТ-КТ от 06/2021, без признаков болезни (рис. 1), продолжена адъювантная эндокринотерапия тамоксифеном.

Через 6 месяцев, в ноябре 2021 года, при ПЭТ/КТ выявлено прогрессирование заболевания в виде появления увеличенного лимфоузла корня левого легкого размерами 22 × 20 мм с повышенным метаболизмом РП SUV_{max} = 5,75 – вторичной структуры (рис. 2).

Учитывая минимальную распространенность болезни, исходные ИГХ-характеристики опухоли, а также нежелание получать режимы терапии с высоким риском



Рисунок 1. ПЭТ-КТ 06/2021. Данных за наличие рецидивной опухоли, отдаленных метастазов нет.

осложнений, пациенту было предложено проведение эндокринотерапии ингибиторами ароматазы на фоне андрогенной депривации аналогами ЛГРГ (лютеинизирующего гормона релизинг гормона) и возобновление таргетной терапии. В качестве альтернативы предложено проведение стандартной терапии I линии HER2-позитивного мРМЖ в режиме доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб. От предложенных вариантов пациент воздержался в связи с особенностями профиля токсичности и тяжелой переносимостью ранее проведенной адъювантной терапии.

В качестве компромиссного решения с приоритетным сохранением высокого качества жизни выбрана терапия в режиме винорелбин капсулы (60 мг/м² внутрь, раз в 7 дней первые 3 недели, после оценки переносимости – эскалация дозы до 80 мг/м² еженедельно) + таргетная терапия трастузумабом, пертузумаб не использован в связи с повышенным риском диареи. Лечение в данном режиме начато в декабре 2021 года. Значимых нежелательных явлений не зарегистрировано, периодически отмечалась небольшая слабость (I степени), доза винорелбина, согласно рекомендациям, эскалирована до 80 мг/м², нежелательных явлений не отмечено.

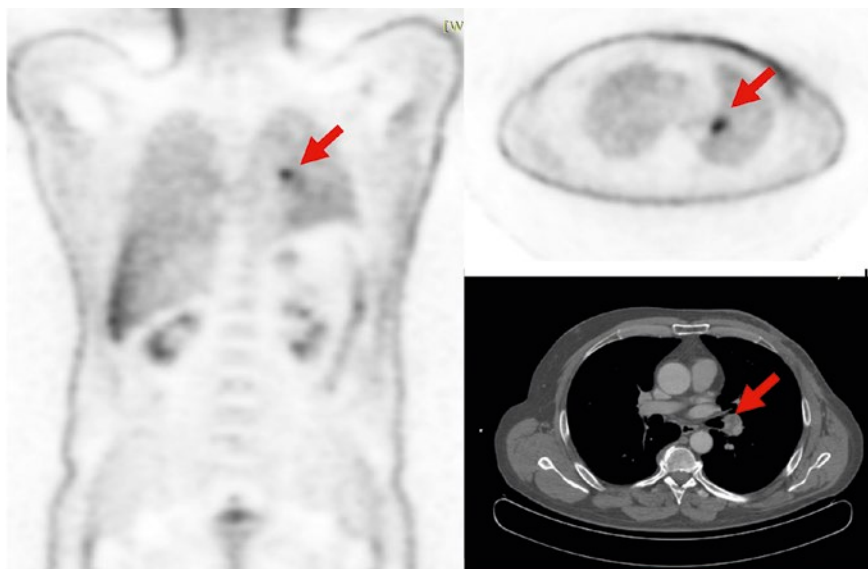


Рисунок 2. ПЭТ-КТ 11/2021. Прогрессия болезни. Метастаз в лимфоузле корня левого легкого 22 × 20 мм, с $SUV_{max} = 5,75$.

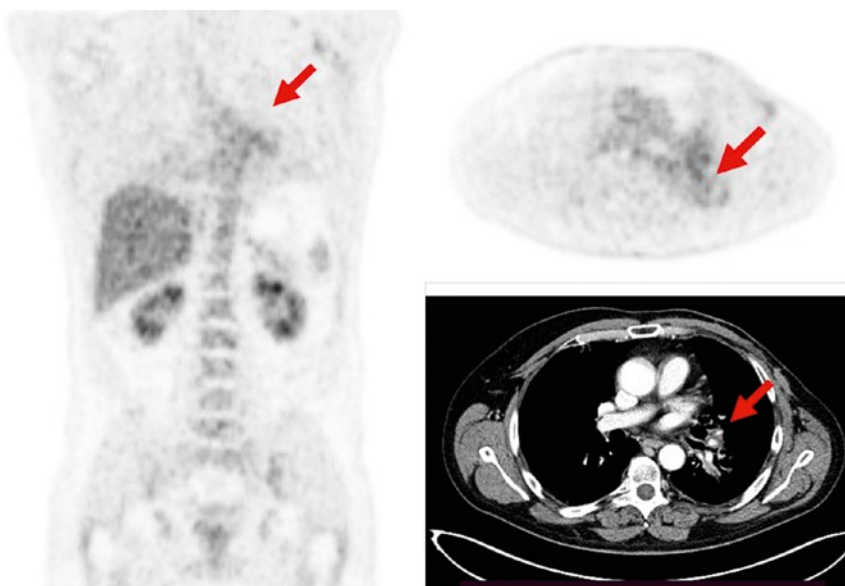


Рисунок 3. ПЭТ-КТ 04/2022. Контрольное обследование, 5 месяцев терапии. Ранее выявленный метастаз в лимфатическом узле корня левого легкого сократился в размерах до 14 × 9 мм, без признаков патологического накопления РФП. В паренхиме легких с двух сторон сохраняются поствоспалительные изменения в фазе неполной репарации, новых метастатических очагов не выявлено.

В январе-феврале 2022 года лечение было прервано на 4 недели в связи с инфекцией COVID-19 среднетяжелого течения с двусторонним поражением паренхимы легких до 40%. После стихания симптомов противоопухолевая системная терапия возобновлена в прежнем режиме. Несмотря на перерыв, при контрольном обследовании в апреле 2022 года (ПЭТ-КТ) ранее выявленный лимфатический узел корня левого легкого сократился в размерах до 14 × 9 мм без признаков патологического накопления РФП. В паренхиме легких с двух сторон сохраняются поствоспалительные изменения в фазе неполной репарации, новых метастатических очагов не выявлено (рис. 3).

На данный момент, после 6 месяцев терапии, клинических признаков прогрессии болезни не отмечено. В случае сохранения достигнутого эффекта при очередном контрольном обследовании, учитывая олигометастатический характер болезни, планируется обсуждение локального лучевого воздействия на лимфоузел корня левого легкого.

Пациент ведет активный образ жизни, продолжает занимать руководящую должность и помогать в воспитании внуков.

Обсуждение

Несмотря на признанные стандарты лечения, основанные на доказательной базе крупных исследований, реальная клиническая практика имеет множество нюансов, зачастую определяющих стратегию лечения конкретного пациента. В приведенном нами наблюдении таких особенностей было много.

Сам по себе рак грудной железы у мужчин – крайне редкое заболевание, на данную патологию приходится менее 1 % всех злокачественных опухолей мужской популяции [41]. Опухоли в абсолютном большинстве относятся к люминальному HER2-негативному подтипу с высоким уровнем экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона. Экспрессия андрогеновых рецепторов, по разным данным, фиксируется в 39–95 % случаев. Амплификация HER2 отмечается несколько реже, чем при РМЖ у женщин, не превышает 15 % [42]. Ввиду редкости патологии такие пациенты ограниченно представлены в клинических исследованиях. Согласно имеющимся рекомендациям, HER2-позитивный РМЖ у мужчин лечится согласно тем же алгоритмам, что и у женщин.

Для нашего пациента был реализован нестандартный подход в выборе неоадьювантного режима, тем не менее проводимая эндокринотерапия тамоксифеном на фоне двойной анти-HER2 – блокады позволила достичь частичной регрессии опухоли и выполнить радикальную операцию. Проведение адьювантной терапии в стандартном режиме осложнилось значимой токсичностью, не позволившей завершить весь запланированный объем. Нежелательные явления отразились на привычном образе жизни и значимо понизили ее качество.

Метастатический рак молочной железы на сегодняшний день является неизлечимой болезнью. К основным целям терапии относят продление жизни пациента, контроль над симптомами болезни, сохранение и повышение качества жизни. Важно оценивать и учитывать реальные мотивы и приоритеты больного относительно целей лечения. Так, в случае с нашим пациентом негативный опыт проведения химиотерапии впоследствии сказался на тактике лечения диссеминированной болезни. Пациент отказывался от проведения химиотерапии таксанами, от использования пертузумаба и андрогенной депривации, что заведомо снижает эффективность терапии ингибиторами ароматазы. Оптимальным выбором в такой ситуации представляется пероральная химиотерапия. По данным использованных в рамках клинических исследований опросников по качеству жизни [43, 44], капсульные формы позволяют пациентам чувствовать контроль над проводимой терапией, снижать дискомфорт, связанный с посещением лечебного учреждения и использованием венозного доступа. Более того, широкое использование пероральных форм снижает нагрузку на медицинский персонал [45, 46].

Располагая данными о высокой эффективности и умеренной токсичности комбинации винорелбин + трастузумаб пациенту было предложено данное лечение. Наш пациент в течение 6 месяцев получает эффективную терапию, достигнут полный метаболический регресс

метастатического очага, при этом нежелательных явлений не отмечено. Режим терапии не отражается на привычном образе жизни пациента и не снижает ее качество.

В ситуациях, когда быстрого достижения объективного ответа не требуется, помимо стандартного режима приема цитостатиков, может рассматриваться опция с метрономным режимом дозирования, заключающаяся в применении малых доз цитостатиков с минимальными интервалами во времени с целью минимизировать токсичность. Метрономный режим применения винорелбина изучался преимущественно у пожилых пациентов с наличием сопутствующей патологии [47–50]. Применение мелких доз в режимах 30 мг через день или три дозы в неделю суммарно до 70 мг/м² позволило достичь клинической эффективности вне зависимости от предлеченности больных, медиана ВВП варьировала от 7,7 до 9,2 месяца с ЧОО от 38,0 до 68,7 %. Но, пожалуй, самым важным результатом метрономного применения винорелбина стоит назвать отсутствие нежелательных явлений III–IV степени и значимое улучшение качества жизни в период продолжения лечения [51].

Заключение

Современные режимы химиотерапии с использованием капсульных форм препаратов, в частности винорелбина, позволяют сделать лечение метастатического РМЖ комфортным для пациента без потери противоопухолевой активности.

Представленное в публикации клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность и безопасность пероральной формы винорелбина в комбинации с трастузумабом в качестве первой линии терапии у мужчины с ранним рецидивом люминального HER2-позитивного мРМЖ.

Список литературы / References

1. Slamon D. J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344: 783–792.
2. Swain S., Baselga J., Kim S. et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372: 724–734.
3. Diéras V., Miles D., Verma S., Pegram M., Welslau M., Baselga J., ... & Gianni L. (2017). Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2018; 6: 732–742.
4. Weigel M. T., Ghazoui Z., Dunbier A. et al. Preclinical and clinical studies of estrogen deprivation support the PDGF/Abl pathway as a novel therapeutic target for overcoming endocrine resistance in breast cancer. *Breast Cancer Research.* 2012; 14 (3): P. 78.
5. Ross J. S., Slodkowska E. A., Symmans W. F. et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009; 14 (4): 320–68.
6. Opdam F. L., Guchelaar H. J., Beijnen J. H., Schellens J. H. Lapatinib for advanced or metastatic breast cancer. *The oncologist.* 2012; 17 (4): 536–542.
7. Fleeman N., Bagust A., Boland A., Dickson R., Dundar Y., Mooney, et al. Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor-positive breast cancer which over-expresses human epidermal growth factor 2 (HER2): a systematic review and economic analysis. *NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries.* 2011.
8. Gradishar W. J., Hegg R., Im S. A., Park I. H., Tjulandin S., Kenny S., et al. Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs T+ AI vs L+ AI in postmenopausal women (PMW) with HER2+, HR+ metastatic breast cancer (MBC): ALTERNATIVE. 2017.
9. Arpino G., Haba-Rodriguez J., Ferrero J.-M., De Placido S., Klingbiel D., Revelant V. et al. Final analysis of PERTAIN: A randomized, two-arm, open-label, multicenter phase II trial assessing the efficacy and safety of first-line pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer [abstract]. In: *Proceedings of the 2020 San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium*; 2020 Dec 8–11; San Antonio, TX, Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2021; 81 (4 Suppl): Abstract Nr PD3-02.

10. Petrelli F., Barni S. A pooled analysis of 2618 patients treated with trastuzumab beyond progression for advanced breast cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2013; 2: 81–87.
11. Esteve F.J., Yu D., Hung M.C. et al. Molecular predictors of response to trastuzumab and lapatinib in breast cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2010; 7 (2): 98–107.
12. von Minckwitz G., Schwedler K., Schmidt M., Barinoff J., Mundhenke C., Cufer T. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *European journal of cancer*. 2011; 47 (15): 2273–2281.
13. Palle J., Tougeron D., Pozef A., Soularue E., Artur P., Leroy F., et al. Trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric adenocarcinoma: a multicenter AGO study. *Oncotarget*. 2017; 8 (60): 101383.
14. Makiyama A., Sukawa Y., Kashiwada T., Kawada J., Hosokawa A., Horie Y., et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38 (17): 1919–1927.
15. Metro G., Baglivo S., Moretti R., Bellezza G., Sidoni A., Roila F. Is There a Role for Multiple Lines of Anti-HER2 Therapies Administered Beyond Progression in HER2-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer? A Case Report and Literature Review. *Oncology and therapy*. 2020; 8 (2): 341–3.
16. Heinemann V., Di Gioia D., Vehling-Kaiser U., Harich H.D., Heinrich B., Welt A., et al. A prospective multicenter phase II study of oral and i.v. vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2011; 22 (3): 603–608.
17. Fumoleau P., Delgado F.M., Delozier T., Monnier A., Gil Delgado M.A., Kerbrat P., et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1993; 11 (7): 1245–1252.
18. Martin M., Ruiz A., Balli A., Garcia-Mata J., Calvo L., Carrasco E., et al. Spanish Breast Cancer Research Group (GECAM) trial. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GECAM) trial. *Lancet Oncol*. 2007; 8 (3): 219–225.
19. Fumoleau P., Delgado F.M., Delozier T., Monnier A., Gil Delgado M.A., Kerbrat P., et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1993; 11 (7): 1245–1252.
20. Garcia-Conde J., Iluch A., Martin M., Casado A., Gervasio H., De Oliveira C., et al. Phase II trial of weekly IV vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *Ann Oncol*. 1994; 5 (9): 854–857.
21. Frey G., Delozier T., Lichinster M., et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 35–40.
22. Amadori D., Koralewski P., Tekela A., et al. Efficacy and safety of oral vinorelbine in first-line metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2001; 37 (Suppl. 6) (abstract 713).
23. Trillet-Lenoir V., Sommer H., Delozier T., et al. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: long-term results of 2 phase II studies. *Eur J Cancer Supplements*. 2004; 2: 3 (abstract 279).
24. Pluschnig U., Bartsch R., Gampenrieder S., et al. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: the Vienna experience. *Ann Oncol*. 2008; 19 (Suppl. 8) (abstract 160).
25. Blancas L., Morales S., Diaz N., et al. Efficacy and safety of oral vinorelbine in first or second-line metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 155 (abstract 10090).
26. Mansour M., Haddad N. Phase II study of single agent oral vinorelbine as a first line chemotherapy for metastatic breast cancer patients previously treated with adjuvant anthracyclines and/or taxanes. *Proc 21st International Congress on Anti-Cancer Treatment*. 2010 (abstract 627).
27. Addeo R., Faiola V., Montella L., et al. A novel metronomic schedule of oral vinorelbine for the treatment of metastatic breast cancer in elderly patients: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 155 (abstract 1085).
28. Steger G.G. et al. Single-agent oral vinorelbine as first-line chemotherapy for endocrine-pretreated breast cancer with bone metastases and no visceral involvement: NORBREAST-228 Phase II Study. *Clinical breast cancer*. 2018; 1: e41–e47.
29. Pegram M., Hsu S., Lewis G., Pietras R., Beryt M., Sliwkowski M., et al. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene*. 1999; 18: 2241–2251.
30. Pegram M.D., Konecny G.E., O'Callaghan C., Beryt M., Pietras R., Slamon D.J. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96: 739–749.
31. Lee Y.R., Huh S.J., Lee D.H., Yoon H.H., Seol Y.M., Choi Y.J., et al. Phase II study of vinorelbine plus trastuzumab in HER2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. *J Breast Cancer*. 2011; 14 (2): 140–146. DOI: 10.4048/jbc.2011.14.2.14
32. Andersson M., Lidbrink E., Bjerre K. et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 264–271. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.821>
33. Burstein H.J., Keshaviah A., Baron A.D., Hart R.D., Lambert-Falls R., Marcom P.K., et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: The trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer*. 2007; 110: 965–72.
34. Bernardo G., Palumbo R., Bernardo A., et al. Trastuzumab plus intravenous or oral vinorelbine in chemonaïve patients with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: final results of an extended phase II trial. *Eur J Cancer Supplements*. 2006; 6: 7 (abstract 168).
35. Bartsch R., Wenzel C., Altaraj G., et al. Results from an observational trial with oral vinorelbine and trastuzumab in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 102 (3): 375–81.
36. Heinemann V., Di Gioia D., Vehling-Kaiser U., et al. A prospective, multicenter phase II study of oral and intravenous vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2010. DOI: 10.1093/annonc/mdq409.
37. Illaramendi J., Blancas L., Bueso P., et al. Oral vinorelbine in combination with trastuzumab in metastatic breast cancer: data on efficacy, safety when administered in first- or second-line setting. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 155 (abstract 1508).
38. Perez E.A., Lopez-Vega J.M., Petit T. et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. *Breast Cancer Res*. 2016; 18: 126. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0773-6>
39. Andersson M., Lopez-Vega J.M., Petit T. et al. Efficacy and safety of pertuzumab and trastuzumab administered in a single infusion bag, followed by vinorelbine: VELVET cohort 2 final results. *Oncologist*. 2017; 22: 1160–1168. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0079>
40. Reinhorn D., Kuchuk I., Shochat T., Nisenbaum B., Sulkes A., Hendler D., ... & Yerushalmi R. Taxane versus vinorelbine in combination with trastuzumab and pertuzumab for first-line treatment of metastatic HER2-positive breast cancer: a retrospective two-center study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021; 188 (2): 379–387.
41. Weiss J.R., Moysich K.B., Swede H. Cancer incidence in five continents. *IARC Sci Publ. Epidemiology of male breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14: 20–26.
42. Fentiman I.S., Fourquet A., Hortobagyi G.N. Male breast cancer. *Lancet*. 2006; 367: 595–604. 44.
43. Bormer M., Scheithauer W., Twelves C., Maroun J., Wilke H. Answering patients' needs: oral alternatives to intravenous therapy. *Oncologist*. 2001; 6 (Suppl 4): 12–16.
44. Liu G., Franssen E., Filch M., et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 110–5.
45. Findlay M., Von Minckwitz G., Wardley A. Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Ann Oncol*. 2008; 19: 212–22.
46. James R., Barni S., Fischer von Weikerstahl L., et al. Improving chemotherapy capacity by switching from intravenous to oral vinorelbine: TAMINO, an international time and motion audit. *Eur J Cancer Supplements*. 2009; 7: 2 (abstract 3612).
47. Bernardo G., Palumbo R., Bernardo A., Teragni C., Poggi G., Delmonte A., et al. Trastuzumab plus intravenous or oral vinorelbine in chemonaïve patients with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: final results of an extended phase II trial. *Eur J Cancer Suppl*. 2008; 6 (7): 175.
48. Addeo R., Faiola V., Montella L., et al. A novel metronomic schedule of oral vinorelbine for treatment of metastatic breast cancer in elderly patients: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 155 (abstract 1085).
49. Addeo R., Faiola V., Montella L., et al. Low-dose metronomic administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2010; 10 (4): 301–306.
50. De Iulius F., Salerno G., Taglieri L., Lanza R., Scarpa S. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. *Tumori*. 2015; 101: 30–5.

Статья поступила / Received: 01.06.22
Получена после рецензирования / Revised: 14.06.22
Принята в печать / Accepted: 20.06.22

Сведения об авторах

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., с.н.с. химиотерапевтического отделения № 1¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Хорошилов Максим Викторович, врач-онколог химиотерапевтического отделения № 1¹. E-mail: maximkhoroshilov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3770-5173

Дробот Наталья Цырен-Дондоковна, к.м.н., врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения. E-mail: natsym@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6566-8085

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

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФУВ ФБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

Автор для переписки: Елена Владимировна Лубенникова. E-mail: lubennikova@yandex.ru

About authors

Lubennikova Elena V., PhD Med, senior researcher at Chemotherapy Dept No. 1¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Khoroshilov Maxim V., oncologist at Chemotherapy Dept No. 1¹. E-mail: maximkhoroshilov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3770-5173

Drobot Natalya C.-D., PhD Med, radiologist of Radiodiagnostic Dept. E-mail: natsym@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6566-8085

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Chemotherapy Dept No. 1¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹Russian Oncological Scientific Centre n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Lubennikova Elena V. E-mail: lubennikova@yandex.ru

For citation: Lubennikova E.V., Khoroshilov M.V., Drobot N.C.-D., Artamonova E.V. Use of peroral form of vinorelbine in metastatic breast cancer – choice in favor of quality of life. *Medical alphabet*. 2022; (13): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-7-13>



Анализ результатов лечения и показателей выживаемости с оценкой прогностических факторов при местнораспространенном высокодифференцированном раке щитовидной железы

З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, А.С. Митрофанов, М.А. Раджабова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Проанализировать результаты лечения и прогностические факторы общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с местнораспространенным высокодифференцированным раком щитовидной железы, получавших хирургическое лечение, дистанционную лучевую терапию, радиоiodотерапию и химиотерапию.

Материал и методы. В ретроспективное исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом высокодифференцированного рака щитовидной железы, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России. Конечными точками исследования были общая и безрецидивная выживаемость.

Результаты. Семьдесят шесть пациентов включено в исследование. Средний возраст пациентов составил $60 \pm 20,3$ года, 25 (32,9%) из 76 пациентов были мужчинами. Медиана общей выживаемости составила 109,0 месяца, а показатель общей 5-летней выживаемости составил 80 месяцев (95% ДИ: 65,6–97,5). Медиана безрецидивной выживаемости составила 108,6 месяца (нижняя граница 95% ДИ – 56,7), а показатель 5-летней безрецидивной выживаемости – 62,1 месяца (95% ДИ: 46,5–83,0).

Заключение. Анализ факторов риска выявил статистически значимую связь между инвазией опухоли в гортань и проведением химиотерапии. Такие факторы, как возраст пациента, операция на лимфатических узлах шеи, ассоциированы с риском рецидива или смерти.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак щитовидной железы, местнораспространенный рак щитовидной железы, хирургическое лечение рака щитовидной железы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of treatment results and survival rates with assessment of prognostic factors in locally advanced well-differentiated thyroid cancer

Z.A.-G. Radzhabova, M. A. Kotov, A. S. Mitrofanov, M. A. Radzhabova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Objective. To analyze the results of treatment and prognostic factors of general and relapse-free survival in patients with locally advanced well-differentiated thyroid cancer who received surgical treatment, radiation therapy, radioiodine therapy and chemotherapy.

Methods. The retrospective study included patients with a verified diagnosis of locally advanced well-differentiated thyroid cancer who received treatment at the National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov (Saint Petersburg, Russia). The study endpoints were overall and disease-free survival.

Results. Seventy-six patients were included in the study. The average age of patients was $60.0 (20.3)$ years, the median age was 62.0 (52.8–73.0) years, 25 (32.9%) of 76 patients were male. The median overall survival was 109.0 months, and the 5-year overall survival rate was 80 months (95% CI: 65.6–97.5). The median relapse-free survival was 108.6 months (the lower limit was 95% CI was 56.7), and the 5-year relapse-free survival rate was 62.1 months (95% CI: 46.5–83.0).

Conclusion. Analysis of risk factors revealed a statistically significant relationship between tumor invasion into the larynx and chemotherapy. Factors such as the patient's age and neck lymph node surgery are associated with the risk of recurrence or death.

KEY WORDS: thyroid cancer, locally advanced thyroid cancer, thyroid cancer surgery, kinase inhibitors.

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

Введение

Высокодифференцированный рак щитовидной железы встречается более чем в 80% случаев всех гистологических форм рака щитовидной железы [1]. Эти опухоли имеют отчетливую предрасположенность к мультифокальному поражению и метастазам в регионарные лимфатические узлы, однако обычно имеют хороший общий прогноз. В то же

время от 10 до 15% этих опухолей могут иметь агрессивное течение, которое характеризуется инвазией в окружающие ткани, отдаленными метастазами и устойчивостью к лечению [2]. Прогностическими факторами рака щитовидной железы являются возраст пациента, размер опухоли и отдаленные метастазы, однако самым важным прогностическим фактором, с точки зрения объема хирургического

вмешательства, является наличие экстрагиреоидного распространения [3]. Экстрагиреоидное распространение чаще встречается у пожилых пациентов и часто ассоциируется с агрессивными гистологическими типами [4].

Ранее хирургическое лечение являлось основным при местнораспространенном раке щитовидной железы, однако анализ мировой литературы демонстрирует изменение парадигмы лечения за последние 10 лет. В последние годы продемонстрировано значительное повышение выживаемости без прогрессирования при использовании мультикиназных ингибиторов, таких как ленватиниб и сорафениб, при лечении прогрессирующего метастатического и (или) местнораспространенного дифференцированного рака щитовидной железы [5–10]. Как правило, перед началом терапии КИ, которая несет риск кровотечения или образования свищей у пациентов с инвазией опухоли в дыхательные пути, при обсуждении тактики лечения часто затрагивается тема «профилактической» операции по удалению опухоли в проблемных зонах, таких как гортань, трахея и пищевод. Для сорафениба существуют рекомендации, прямо утверждающие необходимость паллиативной, санационной операции перед началом лечения у пациентов с инфильтрацией опухолью трахеи, бронхов или пищевода [11].

В данном исследовании мы изучили результаты лечения и прогностические факторы выживаемости у пациентов с местнораспространенным раком щитовидной железы, получавших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включено 76 пациентов с верифицированным местнораспространенным раком щитовидной железы, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова». Стадирование опухолевого процесса осуществлялось согласно классификации TNM седьмого пересмотра на основании следующих диагностических методов исследования: магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование мягких тканей шеи с эластографией.

Анализ был выполнен на основании одной группы пациентов. Всем пациентам было выполнено молекулярно-генетическое исследование для определения BRAF-мутации, пациенты получали хирургическое лечение, дистанционную лучевую терапию, радиойодтерапию, химиотерапию в качестве лечения. Характеристика пациентов по стадии TNM представлена в *таблице 1*.

Статистика

Статистический анализ выполнен при помощи программного продукта SPSS 24.0 для Microsoft Windows (SPSS, США). Конечными точками исследования были общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Для оценки функций выживаемости и медиан выживаемости использовался метод Каплана – Мейера,

Таблица 1
Стадия опухолевого процесса

Показатель		Все пациенты, n = 76	
		Абсолютное значение	Процент
cT (AJCC)	3	27	35,6
	4	49	64,4
cN (AJCC)	1a	33	43,4
	1b	43	56,6
cM (AJCC)	0	67	88,1
	1	9	11,9

для сравнения кривых выживаемости использовался лог-ранговый тест, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки ассоциации потенциальных предикторов с общей выживаемостью и выживаемостью до прогрессирования использовались модели пропорциональных рисков Кокса с оценкой отношения рисков (HR) с соответствующими 95 %-ными доверительными интервалами. Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты

В исследование включено 76 пациентов. Одиннадцати пациентам (14,5 %) выполнена операция на трахее, перевязка и резекция внутренней яремной вены – у 7 (9,2 %) пациентов, резекция грудино-ключично-сосцевидной мышцы и коротких мышц шеи – 8 (10,5 %) пациентам, резекция шейного отдела пищевода – 6 (7,9 %) пациентам, 14 (18,4 %) пациентам была проведена расширенная шейная лимфодиссекция. Радиойодтерапию получали 9 (11,8 %) пациентов, дистанционная лучевая терапия проведена 20 (26,3 %) пациентам, химиотерапию – 4 (5,3 %).

Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в *таблице 2*.

Таблица 2
Демографические и клинические характеристики пациентов

Характеристика	Все пациенты	
	Абсолютное значение	Процент
Возраст, лет	62 (52,8–73,0)	
Мужской пол	25	32,9
Подрастание узла к капсуле щитовидной железы	2	2,6
Прорастание узла капсулы щитовидной железы	18	23,7
Инвазия капсулы щитовидной железы	46	60,5
Распространение на мягкие ткани	12	15,8
Распространение на гортань	12	15,8
Врастание в короткие мышцы шеи	52	68,4
Врастание в пищевод	9	11,8
Инвазия мышечного слоя пищевода	10	13,2
Прорастание в стенку внутренней яремной вены	3	3,9
Подрастание к стенке внутренней яремной вены	2	2,6
Подрастание к общей сонной артерии	1	1,3
Дислокация / смещение трахеи без врастания	9	11,8
Врастание в трахею	24	31,6
Подрастание к наружной пластине хрящей трахеи	13	17,1

Выживаемость

Медиана общей выживаемости (рис. 1) составила 109,0 месяца, а показатель общей 5-летней выживаемости – 80,0 месяца (95 % ДИ: 65,6–97,5).

Медиана безрецидивной выживаемости (рис. 2) составила 108,6 месяца (нижняя граница 95 % ДИ – 56,7), а показатель 5-летней безрецидивной выживаемости – 62,1 месяца (95 % ДИ: 46,5–83,0).

Прогностические факторы

В таблице 3 представлены результаты анализа потенциальных предикторов риска смерти и прогрессирования пациентов с местнораспространенным раком щитовидной железы.

Анализ факторов риска выявил статистически значимую связь между инвазией опухоли в гортань и проведением химиотерапии. Такие факторы, как возраст пациента, операция на лимфатических узлах шеи, ассоциированы с риском рецидива или смерти.

Обсуждение

Местнораспространенный рак щитовидной железы остается редкой патологией. В нашем центре из 516 пациентов с верифицированным раком щитовидной железы 76 (14,7%) были с местнораспространенным процессом, что может объяснять отсутствие большого количества исследований, в которых оцениваются результаты хирургического лечения. Последние тенденции в лечении распространенного рака щитовидной железы уводят хирургическое лечение на второй

план, однако, как оказалось, полностью отказаться от него мы не можем. Также стоит отметить, что худшая выживаемость связана именно с T4-стадией заболевания, так как, по данным мировой литературы, выживаемость пациентов с T3-стадией примерно равна T1–T2 [12].

В исследовании Laura Y. Wang *et al.* [13] оценивался подобный нашему опыт одного центра. В исследование были включены 153 пациента с местнораспространенными и распространенными опухолями щитовидной железы, что составило 4,2 % всех пациентов, пролеченных в центре по поводу рака щитовидной железы с 1986 по 2010 год. Пятилетняя выживаемость до прогрессирования оказалась на уровне 97,8 %, 5-летняя выживаемость без местного рецидива – 86,3 % при учете выполненной R0/R1-резекции опухоли. Факторами плохого прогноза, влияющими на выживаемость без прогрессирования, оказались: возраст старше 45 лет, размер опухоли более 4 см, R2-резекция и наличие отдаленных метастазов. Наши результаты общей и безрецидивной выживаемости оказались чуть ниже: 80,0 и 62,2 % соответственно. Это может быть связано с тем, что в нашем исследовании не рассматривались отдельно группы с R0/R1- и R2-резекцией.

У 24 пациентов в нашем исследовании определялась инвазия опухоли в трахею. К сожалению, из первичных данных не всегда возможно извлечь точную информацию о глубине инвазии, что, согласно исследованию Shin *et al.* [14], в котором предложено пять стадий инвазии трахеи, может служить ориентиром для выбора степени агрессивности оперативного вмешательства. Согласно классификации: стадия 0 – когда нет экстраглоттоидного распространения, стадия I – опухоль имеет экстраглоттоидное распространение, прилегающее к дыхательным путям, II стадия – когда присутствует инвазия хрящевых колец, III стадия – когда болезнь поражает подслизистую оболочку трахеи и стадия IV – когда заболевание вовлекает слизистую трахеи. Хотя некоторые исследователи предположили, что агрессивные оперативные вмешательства, включая ларингэктомию, дают оптимальные результаты [15, 16, 17, 18], другие же исследователи

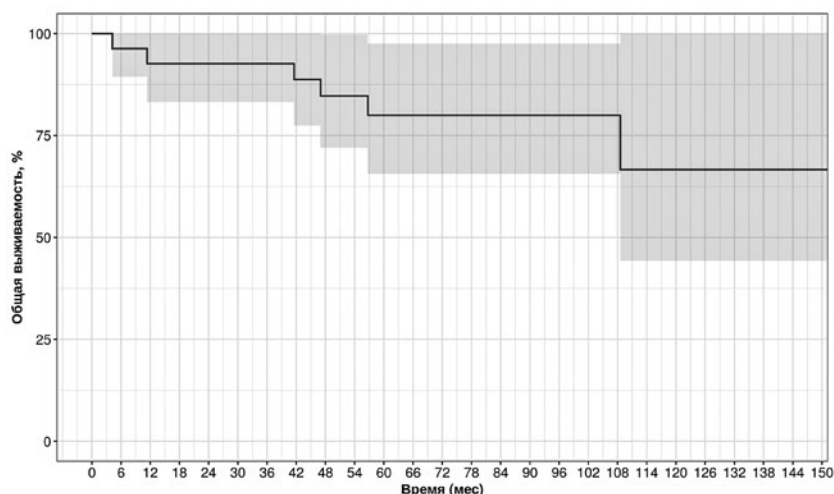


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов с местнораспространенным раком щитовидной железы.

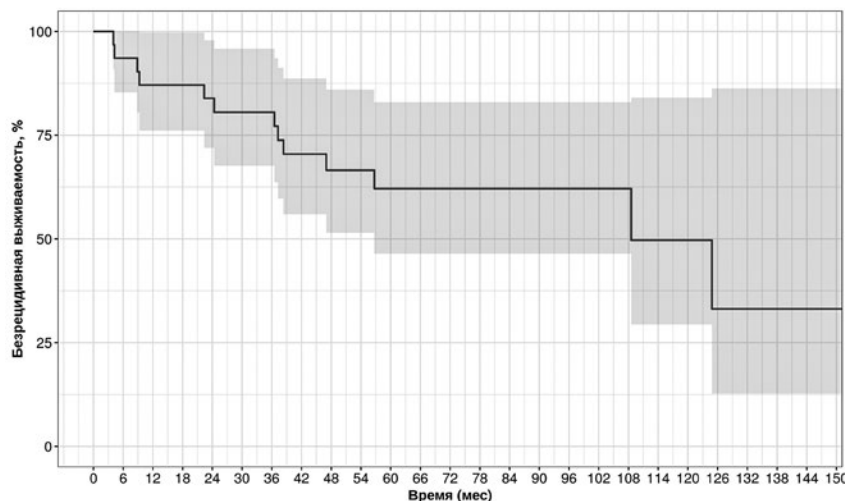


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость пациентов с местнораспространенным раком щитовидной железы.

Таблица 3
Результаты анализа потенциальных предикторов общей и безрецидивной выживаемости

Фактор	Общая выживаемость		Безрецидивная выживаемость	
	HR [95% ДИ]	p	HR [95% ДИ]	p
Возраст	1,07 [1,00–1,15]	0,0524	1,06 [1,01–1,11]	0,0214
Мужской пол	2,85 [0,57–14,21]	0,2016	1,59 [0,52–4,88]	0,4204
Распространение опухоли на гортань	12,69 [2,09–76,98]	0,0057	3,01 [0,90–10,05]	0,0735
Операция на лимфатических узлах	0,93 [0,11–7,99]	0,9494	4,57 [1,48–14,13]	0,0082
Резекция кивательной мышцы и коротких мышц шеи	1,28 [0,14–11,47]	0,8253	0,56 [0,07–4,35]	0,5767
Перевязка внутренней яремной вены	3,04 [0,34–27,37]	0,3206	2,51 [0,54–11,66]	0,2399
Химиотерапия	39,26 [3,48–443,22]	0,0030	6,07 [1,25–29,48]	0,0253
Радиойодтерапия	4,46 [0,90–22,15]	0,0673	1,47 [0,40–5,46]	0,5619

продемонстрировали, что у отдельных пациентов с распространением хряща трахеи, но без инвазии в подслизистый слой, менее агрессивные оперативные вмешательства могут приводить к сопоставимым онкологическим результатам, в то время как отмечается снижение послеоперационных осложнений и смертности [19, 20, 21, 22, 23].

Стоит отметить, что с 2015 года Американская тиреодологическая ассоциация вносит рекомендацию о выполнении всем пациентам с местнораспространенными процессами компьютерной томографии шеи с внутривенным контрастированием [24]. Это, в свою очередь, может удлинить разрыв между оперативным вмешательством и применением радиоактивного йода, однако неправильная оценка распространения опухолевого процесса может привести к недостаточной резекции опухоли (R 1/R 2). В своей практике мы используем магнитно-резонансную томографию мягких тканей шеи с контрастным усилением для оценки местного распространения опухоли.

Заключение

Анализ факторов риска выявил статистически значимую связь между инвазией опухоли в гортань и проведением химиотерапии. Такие факторы, как возраст пациента, операция на лимфатических узлах шеи, ассоциированы с риском рецидива или смерти.

Список литературы / References

- Shaha A.R. Controversies in the management of thyroid nodule. *Laryngoscope* 2000; 110.
- Cody H.S. 3rd, Shah J.P. Locally invasive, well-differentiated thyroid cancer: 22 years' experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Am J Surg* 1981; 42: 480–483.
- Andersen P.E., Kinsella J., Loree T.R., et al. Differentiated carcinoma of the thyroid with extra-thyroidal extension. *Am J Surg* 1995; 170: 467–470.
- Falvo L., Catania A., Grilli P., et al. Treatment of 'locally advanced' well-differentiated thyroid carcinomas. *Ann Ital Chir* 2004; 75: 17–21.
- Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J., Robinson B., Brose M.S., Elisei R., et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372 (7): 621e30.

- Wells Jr S.A., Robinson B.G., Gagel R.F., Dralle H., Fagin J.A., Santoro M., et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol: Off J Am Soc Clin Oncol* 2012; 30 (2): 134e41.
- Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A., Cho J.Y., Schellens J.H.M., Soria J.C., et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36 (1): 7e13.
- Iyer P.C., Cabanillas M.E., Waguespack S.G., Hu M.L., Thosani S., Lavis V.R., et al. Immune-related thyroiditis with immune checkpoint inhibitors. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 2018; 28 (10): 1243e51.
- Cabanillas M.E., Ferrarotto R., Garden A.S., Ahmed S., Busaidy N.L., Dadu R., et al. Neoadjuvant BRAF- and immune-directed therapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 2018; 28 (7): 945e51.
- Iyer P.C., Dadu R., Ferrarotto R., Busaidy N.L., Habra M.A., Zafereo M., et al. Real-world experience with targeted therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 2018; 28 (1): 79e87.
- FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021923s0201b1.pdf
- Nixon I.J., Ganly I., Patel S., Palmer F.L., Whitcher M.M., Tuttle R.M., et al. The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2011; 150: 1242–9.
- Wang L.Y., Nixon I.J., Patel S.G., Palmer F.L., Tuttle R.M., Shaha A., Shah J.P., Ganly I. Operative management of locally advanced, differentiated thyroid cancer. *Surgery*. 2016 Sep; 160 (3): 738–46.
- Shin D.H., Mark E.J., Suen H.C., Grillo H.C. Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on the anatomic manner of extension to the trachea: A clinicopathologic study based on 22 patients who underwent thyroidectomy and airway resection. *Hum Pathol* 1993; 24: 866–70.
- Gaisser H.A., Honings J., Grillo H.C., Donahue D.M., Wain J.C., Wright C.D., et al. Segmental laryngotracheal and tracheal resection for invasive thyroid carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1952–9.
- Breaux G.P., Jr, Guillaumondegui O.M. Treatment of locally invasive carcinoma of the thyroid: How radical? *Am J Surg* 1980; 140: 514–7.
- Rosa Pelizzo M., Toniato A., Boschin I.M., Piatto A., Bernante P., Pagetta C., et al. Locally advanced differentiated thyroid carcinoma: A 35-year mono-institutional experience in 280 patients. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 965–8.
- Friedman M., Danielzadeh J.A., Caldarelli D.D. Treatment of patients with carcinoma of the thyroid invading the airway. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 1377–81.
- McCaffrey J.C. Evaluation and treatment of aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control* 2000; 7: 246–52.
- Wada N., Nakayama H., Masudo Y., Suganuma N., Rio Y. Clinical outcome of different modes of resection in papillary thyroid carcinomas with laryngotracheal invasion. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391: 545–9.
- Nishida T., Nakao K., Hamaji M. Differentiated thyroid carcinoma with airway invasion: Indication for tracheal resection based on the extent of cancer invasion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 84–92.
- Segal K., Shpitzer T., Hazan A., Bachar G., Marshak G., Popovitzer A. Invasive well-differentiated thyroid carcinoma: Effect of treatment modalities on outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 819–22.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1–133.

Статья поступила / Received: 23.11.21
Получена после рецензирования / Revised: 07.03.22
Принята в печать / Accepted: 20.05.22

Сведения об авторах

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна, к.м.н., доцент, зав. отделением опухолей головы и шеи. ORCID: 0000-0002-6895-0497

Котов Максим Андреевич, к.м.н., врач-онколог отделения опухолей головы и шеи. ORCID: 0000-0002-2586-1240

Митрофанов Александр Сергеевич, врач-онколог отделения опухолей головы и шеи. ORCID: 0000-0001-7490-4019

Раджабова Мадина Абдурахмановна, врач-онколог отделения опухолей головы и шеи. ORCID: 0000-0001-7679-129X

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна. E-mail: radzam@mail.ru

About authors

Radzhabova, Zamira A.-G., PhD Med, associate professor, head of Dept of Head and Neck Tumors. E-mail: radzam@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6895-0497

Kotov Maxim A., PhD Med, oncologist at Dept of Head and Neck Tumors. ORCID: 0000-0002-2586-1240

Mitrofanov Aleksandr S., oncologist at Dept of Head and Neck Tumors. ORCID: 0000-0001-7490-4019

Radzhabova Madina A., oncologist at Dept of Head and Neck Tumors. ORCID: 0000-0001-7679-129X

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Radzhabova, Zamira A.-G. E-mail: radzam@mail.ru

Для цитирования: Раджабова З.А.-Г., Котов М.А., Митрофанов А.С., Раджабова М.А. Анализ результатов лечения и показателей выживаемости с оценкой прогностических факторов при местнораспространенном высокодифференцированном раке щитовидной железы. *Медицинский алфавит*. 2022; (13): 14–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-14-17>

For citation: Radzhabova Z.A.-G., Kotov M.A., Mitrofanov A.S., Radzhabova M.A. Analysis of treatment results and survival rates with assessment of prognostic factors in locally advanced well-differentiated thyroid cancer. *Medical alphabet*. 2022; (13): 14–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-14-17>

Есть ли место химиотерапии в первой линии лечения метастатического НМРЛ в эпоху иммунотерапии?

Д. И. Юдин¹, К. К. Лактионов^{1,2}

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

²Кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время наблюдается значительное улучшение результатов лечения пациентов с диагнозом «рак легкого». Постоянно вносятся изменения в рекомендации по лечению, публикуются результаты успешных исследований, появляются новые схемы и препараты в клинической практике. Однако за пределами существующих рекомендаций остаются сложные случаи: пациенты в тяжелом состоянии, ECOG-2, клинически быстро прогрессирующие, с выраженной тревогой, малым количеством опухолевого материала. Такие пациенты не включаются в клинические исследования и формально переносить на них современные стандартные решения неверно. В данном обзоре рассматриваются различные аспекты, связанные с выбором первой линии лечения у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого в условиях нехватки времени для полноценного молекулярно-генетического исследования в реальной клинической практике. Рассматриваются варианты начала лечения с химиотерапии или иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, перехода на таргетную терапию или иммунотерапию по мере получения дополнительной информации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, таргетная терапия, немелкоклеточный рак легкого.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Is there a place for chemotherapy in first line of treatment for metastatic NSCLC in era of immunotherapy?

D. I. Yudin¹, K. K. Laktionov^{1, 2}

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

Nowadays we can see a significant improvement and changes in the treatment of the patients with lung cancer. The current recommendations for the treatment are constantly being changed. New schemes and medicines are coming to the clinical practice. However, there are a group of patients outside of guidelines: patients with ECOG-2 status, clinically rapidly progressing, with severe anxiety. Such patients are not including in clinical trials. Apparently, it is not quite right to transfer the current standard recommendations for the treatment to this group of patients. This review discusses various aspects related to the choice of a first line treatment in patients with metastatic non-small cell lung cancer in the situation of time absence and lack of molecular status of the patient. Is there a place for the starting with chemotherapy or immunochemotherapy, switching to targeted therapy or immunotherapy in the process of treatment?

KEY WORDS: immunotherapy, checkpoint inhibitors, target therapy, non-small cell lung cancer.

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

Вступление

В настоящий момент уже достигнуты потрясающие успехи в лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), связанные с исследованиями биологических особенностей опухоли, появлением таргетной и иммунотерапии. Принципиальным моментом для выбора первой линии терапии метастатического НМРЛ в настоящий момент является молекулярно-генетическое тестирование, что занимает зачастую до 2–3 недель от момента верификации диагноза. Пациенты в клинических исследованиях имеют данный запас времени, и стандартный скрининговый период в 28 дней не мешает им получить эффективное лечение. Однако пациенты, участвующие в клинических исследованиях,

часто отличаются от тех, кого мы встречаем в реальной клинической практике. В практической работе онколог не выбирает пациентов и оказывает помощь в том числе ослабленным пациентам в неудовлетворительном общем состоянии. Субъективным моментом является так называемое быстрое прогрессирование болезни, реализующееся в клиническом прогрессировании заболевания в короткий промежуток времени, как правило, это 2–3 недели перед осмотром, и связанное с усилением наблюдавшихся ранее симптомов заболевания и появлением новых, что коррелирует с плохим ближайшим прогнозом. Кроме того, существует довольно большое число пациентов, до 43–46 % [1, 2], с тревожными расстройствами и депрессией на фоне метастатического рака легкого. И для

этих пациентов особенно тяжело ожидать начало лечения после верификации диагноза, что создает дополнительное давление на врача, принимающего решение в данной ситуации. Казалось бы, имея успешные результаты исследований трех- и четырехкомпонентных комбинаций иммунотерапевтических препаратов и стандартной химиотерапии, вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1, что назначение данных схем с последующим переходом, при необходимости, на таргетную терапию будет оптимальным решением [3–9]. Однако при анализе имеющихся данных кажется, что подобное решение иногда может быть ошибочным.

Наличие активирующих мутаций

Появление таргетной терапии у пациентов с активирующими мутациями драматично повысило эффективность лечения у данной категории пациентов с НМРЛ, поэтому этап молекулярно-генетического исследования прочно вошел в стандарты оказания помощи пациентам с метастатическим НМРЛ. Примерно 20 % пациентов с аденокарциномой и каждый третий некурящий пациент с диагнозом «немелкоклеточный рак легкого» в России имеют активирующую мутацию гена *EGFR* [10]. Встречаемость транслокаций *ALK* ниже – 3–7 % аденокарцином; перестройки гена *ROS1* встречаются в 1 % случаев [11]. Наличие мутаций в гене *BRAF*, нуклеотидная замена V600E могут выявляться в 2 % случаев НМРЛ [12]. При этом статус курения у пациента с НМРЛ имеет принципиальное значение. В отдельных редких случаях выявляются *ALK*, *ROS1*, *RET* транслокации при плоскоклеточном раке [13]. Например, нам встретилось сообщение о клиническом случае выявления *ALK* транслокации у некурящей женщины с плоскоклеточным раком легкого и выраженным эффектом от применения алектиниба [14]. В исследовании A. Cheung *et al.* у 4 из 191 пациента с плоскоклеточным раком легкого выявлена активирующая мутация гена *EGFR*. При пересмотре препаратов с применением иммуногистохимического исследования опухолевого материала у одного пациента диагноз был изменен на аденокарциному, а у трех (2 %) подтвержден плоскоклеточный рак, при этом все три пациента не курили [15].

Если задаться вопросом о том, в чем же опасность для пациента с потенциальной активирующей мутацией в начале лечения с комбинации ингибитора контрольных точек и платиносодержащей химиотерапии, то в настоящий момент имеются данные о возрастании числа нежелательных явлений у данных пациентов. В исследовании A. Lisberg *et al.*, посвященном применению пембролизумаба у нелеченых ранее пациентов с метастатическим НМРЛ, активирующей мутацией *EGFR* и высокой экспрессией PD-L1, первичная точка в 26 % объективных ответов достигнута не была. Только 11 из запланированных 25 пациентов были включены в исследование. 70 % пациентов в исследовании с мутацией *EGFR* имели высокий уровень экспрессии PD-L1 (более 50 %). Нежелательные явления наблюдались в 50 % случаев, в одном случае – надпочечниковая недостаточность,

связанная с применением пембролизумаба. У одного пациента в дальнейшем на фоне применения эрлотиниба развился тяжелый пневмонит. Суммируя результаты данного исследования, авторы отмечают одинаковую эффективность ингибиторов тирозинкиназы у пациентов с *EGFR*-мутацией без предшествующей иммунотерапии или после нее. Однако отсутствие ответов на лечение пембролизумабом, развитие надпочечниковой недостаточности у одного и фатального пневмонита у другого пациента позволили авторам заключить, что у *EGFR*-положительных пациентов, даже с высокой экспрессией PD-L1, иммунотерапия пембролизумабом в первой линии нецелесообразна [16]. В ряде исследований сообщается о значимом повышении риска пневмонитов при применении ингибиторов контрольных точек, как одновременно с ингибиторами тирозинкиназы, так и последовательно [17–20], у пациентов с мутацией гена *EGFR*. Есть данные и о повышении случаев печеночной токсичности [18] у данных пациентов. В случае одновременного применения ингибитора контрольных точек (ниволумаб) и кризотиниба у пациентов с *ALK* транслокацией отмечалось значимое повышение случаев развития серьезной печеночной токсичности у 5 (38 %) пациентов, двое из них умерли [21]; в связи с этим данное исследование пришлось прекратить. В другом исследовании с одновременным применением церитиниба и ниволумаба отмечалось повышение кожной токсичности [22].

Если обратиться к вопросу об эффективности применения иммунотерапии у пациентов с активирующими мутациями как в первой, так и во второй линии, то имеющиеся данные говорят о крайне низкой эффективности данных препаратов [23, 24, 25], за исключением *BRAF*- [23, 26, 27] и *KRAS*-мутации [23].

Экспрессия PD-L1

Другим принципиально важным и доступным маркером успешного лечения у пациентов с метастатическим НМРЛ является высокий уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках. При этом от 23 до 28 % пациентов с НМРЛ без активирующих мутаций демонстрируют высокую экспрессию PD-L1 на опухолевых клетках [28], что позволяет ожидать крайне высокой эффективности иммунотерапии в монорежиме у данных пациентов при меньшей токсичности, чем платиносодержащая химиотерапия или комбинированное лечение [4, 6, 7].

Неудовлетворительное общее состояние, ECOG-PS2

Как уже было сказано ранее, довольно часто в реальной клинической практике приходится сталкиваться с пациентами в неудовлетворительном состоянии, в частности ECOG-PS2 (The Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status). Без сомнения, что у данных пациентов применение химиотерапии имеет значимое преимущество в увеличении продолжительности жизни перед отказом от лечения и использованием только симптоматической терапии [29, 30]. При этом карбоплатиносодержащий дуплет имеет преимущество в эффективности у данных пациентов при сохранении приемлемой токсичности

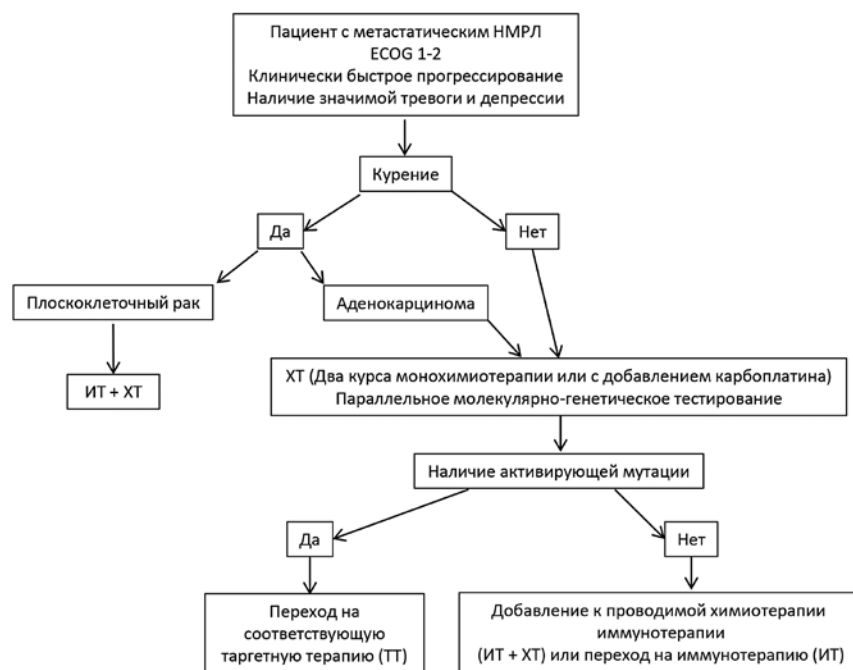


Рисунок 1. Предлагаемый алгоритм диагностики и лечения пациентов с метастатическим НМРЛ. Примечание: ИТ – иммунотерапия, ХТ – химиотерапия, ТТ – таргетная терапия.

[30, 31].

Первая линия терапии метастатического НМРЛ в реальной практике

Таким образом, достаточно легко следовать имеющимся рекомендациям в случае удовлетворительного общего состояния пациента, статусе ECOG 0–1, имеющейся информации о наличии или отсутствии клинически значимого генетического нарушения (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET и т.д.) и уровне экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках. В случае же имеющегося дефицита времени для принятия решения, быстрого клинического прогрессирования заболевания, неудовлетворительного общего состояния пациента мы предлагаем следующий алгоритм действий (рис. 1).

Принципиальным моментом является выделение группы пациентов без курения в анамнезе и проведение у них молекулярно-генетической диагностики на наличие активирующих мутаций. Учитывая, что в любом случае лечение начинается с химиотерапевтического этапа или комбинированного лечения (у пациентов с плоскоклеточным раком легкого, курильщиков), то определение экспрессии PD-L1 становится необязательным. Дискуссионным вопросом остается выбор между монорежимом химиотерапии или с добавлением карбоплатина. Предпочтительным видится начало с полихимиотерапии с карбоплатиносодержащим дуплетом, однако, как альтернативное решение, возможно проведение первого курса химиотерапии одним препаратом и в случае хорошей переносимости лечения добавления карбоплатина в дальнейшем. Дополнительным аргументом к началу лечения в рассматриваемой ситуации с химиотерапии являются данные исследований о хорошей переносимости и лучшей эффективности комбинированного лечения (таргетной и химиотерапии) у пациентов с активирующей мутацией гена *EGFR* [32]. Еще одним важным вопросом является время добавления к схеме лечения иммунотерапии. В настоящий момент имеются данные об изменении / повышении показателя экспрессии PD-L1 после проведения двух курсов химиотерапии как на опухолевых [33, 34], так и на иммунных клетках [33]. Таким образом, после второго курса химиотерапии появляется обоснованная возможность добавить к схеме лечения иммуноонкологический препарат или перейти на монотерапию ингибитором контрольных точек. Предпочтительным вариантом начала

лечения у пациентов-курильщиков с плоскоклеточным гистологическим вариантом опухоли является проведение иммунохимиотерапии. Актуальность данной опции связана еще и с большей частотой объективных эффектов у пациентов, получающих иммунохимиотерапию, по сравнению с теми, кто получает только химиотерапию [4]. Это позволяет с большей вероятностью и быстрее обеспечить контроль за развитием опухолевого процесса. Суммируя вышесказанное, в нестандартной ситуации у тяжелого контингента больных при реализации подобного подхода у пациента и врача появляется шанс добиться быстрого контроля над развитием заболевания, получить запас времени и по мере получения дополнительной информации переключиться на более предпочтительные варианты терапии.

Заключение

В эру бурного развития иммунотерапии, появления новых таргетных препаратов, расширения панели обязательных к тестированию генетических маркеров эффективности терапии в определенных трудных ситуациях остается место для химиотерапии, позволяющей соблюсти баланс между эффективностью лечения и развитием побочных явлений. Существующие клинические рекомендации неспособны охватить весь спектр возможного развития заболевания, и индивидуальный подход позволяет добиться наилучших результатов.

Список литературы / References

1. Shi Y., Gu F., Hou L., Hu Y. Self-reported depression among patients with non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2015 May; 6 (3): 334–337. Published online 2015 Apr 24. DOI: 10.1111/1759-7714.12179.
2. Kovacevic T., Zaric B., Bokan D., Stanic J., Perin B. Influence of anxiety and depression on one-year survival in lung cancer patients. *European Respiratory Journal* 2016 48: PA3073; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA3073.
3. Socinski M. A., Jotte R. M., Cappuzzo F., et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 378 (24): 2288–2301. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948.
4. Paz-Ares L., Vicente D., Tafresh A., Robinson A., Soto Parra H., Mazieres J., Hermes B., Cicin I., Medgyassay B., Rodriguez-Cid J., et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *JTO*, V 15, Issue 10, P. 1657–1669, October, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015>.

5. Robert Jotte, Federico Cappuzzo, Ihor Vynnychenko, Daniil Stroyakovskiy, Delvys Rodríguez-Abreu, Maen Hussein, Ross Soo, Henry J. Conter, Toshiyuki Kozuki, Kuan-Chieh Huang, Vilma Graupner, Shawn W. Sun, Tien Hoang, Helen Jessop, Mark McClelland, Marcus Ballinger, Alan Sandler, Mark A. Socinski Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *JTO*. V15. Issue 8. P. 1351–1360, August 01, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.03.028>
6. Gadgeel S., Rodríguez-Abreu D., Speranza G., Esteban E., Felip E., Dómine M., Hui R., Hochmair M.J., Clingan P., Powell S.F., Cheng S.Y., Bischoff H.G., Peled N., Grossi F., Jennens R.R., Reck M., Garon E.B., Novello S., Rubio-Viqueira B., Boyer M., Kurata T., Gray J.E., Yang J., Bas T., Pietanza M.C., Garassino M.C. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 May 10; 38 (14): 1505–1517. DOI: 10.1200/JCO.19.03136. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32150489.
7. Martin Reck, Delvys Rodríguez-Abreu, Andrew G. Robinson, Rina Hui, Tibor Csösz, Andrea Fülöp, Maya Gottfried, Nir Peled, Ali Tafreshi, Sinead Cuffe, Mary O'Brien, Suman Rao, Katsuyuki Hotta, Kristel Vandormael, Antonio Riccio, Jing Yang, M. Catherine Pietanza, and Julie R. Brahmer. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37: 7, 537–546. DOI: 10.1200/JCO.18.00149.
8. Roy S. Herbst, M.D., Ph.D., Giuseppe Giaccone, M.D., Ph.D., Filippo de Marinis, M.D., Niels Reinmuth, M.D., Alain Vergnenegre, M.D., Carlos H. Barrios, M.D., Masahiro Morise, M.D., Enriqueta Felip, M.D., Zoran Andric, M.D., Sarayut Geater, M.D., Mustafa Özgüroğlu, M.D., Wei Zou, Ph.D., et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 383: 1328–1339. DOI: 10.1056/NEJMoa1917346.
9. West H., McCleod M., Hussein M., Morabito A., Rittmeyer A., Conter H. J., Kopp H.G., Daniel D., McCune S., Mekhail T., Zer A., Reinmuth N., Sadiq A., Sandler A., Lin W., Ochi Lohmann T., Archer V., Wang L., Kowanz M., Cappuzzo F. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial *Lancet Oncol*. 2019 Jul; 20 (7): 924–937. DOI: 10.1016/S1473-2101(19)30167-6. Epub 2019 May 20.
10. Moiseyenko V.M., Prosenko S.A., Levchenko E.V. et al. High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *Onkologiya*. 2010. Vol. 33. P. 231–238. DOI: 10.1159/000302729.
11. Поляков И.С., Имянитов Е.Н. Молекулярная патология рака легкого: клинические аспекты. *Сибирский онкологический журнал*. 2013; 1 (6): 48–55. УДК: 616.24–006.6:576.3. Polyakov I.S., Imyaninov E.N. Molecular pathology of lung cancer: clinical aspects. *Siberian journal of oncology*. 2013; 1 (6): 48–55. UDC: 616.24–006.6:576.3.
12. Marchetti A., Felicioni L., Malatesta S. et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J. Clin. Oncol*. 2011. Vol. 29. P. 3574–3579.
13. Zhao W., Choi Y.L., Song J.Y., Zhu Y., Xu Q., Zhang F., et al. ALK, ROS1 and RET rearrangements in lung squamous cell carcinoma are very rare. *Lung Cancer*. 2016; 94: 22–27. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.01.011.
14. Mamesaya N., Nakashima K., Naito T., Nakajima T., Endo M., Takahashi T. ALK-rearranged lung squamous cell carcinoma responding to alectinib: a case report and review of the literature. *BMC Cancer*. 2017; 17: 471. Published online 2017 Jul 6. DOI: 10.1186/s12885-017-3468-1.
15. Cheung A., Tong J., Chung L., Chau S., Ng C., Wan I., To K. et al. EGFR mutation exists in squamous cell lung carcinoma. *Pathology*, Volume 52, Issue 3, April 2020, Pages 323–328. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.12.003>
16. Lisberg A., Cummings A., Goldman J.W., et al. A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR-Mutant, PD-L1+, Tyrosine Kinase Inhibitor Naïve Patients with Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2018; 13 (8): 1138–1145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.03.035>
17. Oshima Y., Tanimoto T., Yuji K., Tojo A. EGFR-TKI-Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab-Treated Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018; 4 (8): 1112–1115. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4526.
18. Liang H., Liu X., Wang M. Immunotherapy combined with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer treatment. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 6189–6196. <https://doi.org/10.2147/OTT.S178497>
19. Ahn M.J., Yang J., Yu H., et al. 136O: Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase Ib trial. *J Thorac Oncol*. 2016; 11 (4, Supplement): S115. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(16\)30246-5](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(16)30246-5)
20. Schoenfeld A. J., Arbour K. C., Rizvi H., et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol*. 2019; 30 (5): 839–844. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz077>
21. Spigel D., Reynolds C., Waterhouse D., Garon E.B., Chandler J., Babu S., Thurmes P., Spira A., et al. Phase 1/2 Study of the Safety and Tolerability of Nivolumab Plus Crizotinib for the First-Line Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation –Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CheckMate 370). *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 13, Issue 5, May 2018, Pages 595–597. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.02.022>
22. Felip E., de Braud F.G., Maur M., et al. Ceritinib plus nivolumab in patients with advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer: results of an open-label, multicenter, phase 1B study. *J Thorac Oncol*. 2020; 15: 392–403. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.006>
23. Mazieres J., Dilon A.E., Mhanna L., et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors (ICI) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring activating molecular alterations (ImmunoTarget). *J Clin Oncol*. 2018; 36 (15_suppl): 9010–9010. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167>
24. Gainor J.F., Shaw A.T., Sequist L.V., et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res*. 2016; 22 (18): 4585–4593. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3101.
25. Lee C. K., Man J., Lord S., et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol*. 2017; 12 (2): 403–407. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.007>
26. Dudnik E., Peled N., Nechushtan H., et al. BRAF Mutant Lung Cancer: Programmed Death Ligand 1 Expression, Tumor Mutational Burden, Microsatellite Instability Status, and Response to Immune Check-Point Inhibitors. *J Thorac Oncol*. 2018; 13 (8): 1128–1137. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.024>
27. Planchard D., Smit E.F., Groen H.J.M., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1307–16. [https://doi.org/10.1016/S1473-2101\(17\)30679-4](https://doi.org/10.1016/S1473-2101(17)30679-4)
28. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19): 1823–1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
29. Gridelli C., Arzoozi A., Le Chevalier T., et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol* 2004; 15: 419–426. DOI: 10.1093/annonc/mdh087.
30. Quoix E., Zalcman G., Oster J. P. et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1079–1088. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60780-0.
31. Zukin M., Barrios C.H., Pereira J.R., et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2849–2853. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.1911.
32. Yang J., Cheng Y., Murakami H., Enatsu S., Puri T., Orlando M. et al. A Randomized Phase 2 Study of Gefitinib With or Without Pemetrexed as First-line Treatment in Nonsquamous NSCLC with EGFR Mutation: Final Overall Survival and Biomarker Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 15 No. 1: 91–100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.09.008>
33. Guo L., Song P., Xue X., Guo C., Han L., Fang Q., Ying J., Gao S., Li W. Variation of Programmed Death Ligand 1 Expression After Platinum-based Neoadjuvant Chemotherapy in Lung Cancer. *J Immunother*. 2019 Jul-Aug; 42 (6): 215–220. Published online 2019 May 28. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000275.
34. Junghoon Shin, Jin-Haeng Chung, Se Hyun Kim, Kyu Sang Lee, Koung Jin Suh, Ji Yun Lee, Ji-Won Kim, Jeong-Ok Lee, Jin-Won Kim, Yu-Jung Kim, Keun-Wook Lee, Jee Hyun Kim, Soo-Mee Bang, Jong-Seok Lee. Effect of Platinum-Based Chemotherapy on PD-L1 Expression on Tumor Cells in Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat*. 2019 Jul; 51 (3): 1086–1097. Published online 2018 Nov 5. DOI: 10.4143/crt.2018.537.

Статья поступила / Received: 14.04.22
Получена после рецензирования / Revised: 25.05.22
Принята в печать / Accepted: 29.05.22

Сведения об авторах

Юдин Денис Иванович, к.м.н., с.н.с.¹. E-mail: yudinden@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0620-2696

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., проф. кафедры², зав. отделением онкологическим лекарственными методами лечения (химиотерапевтическое) № 17¹. E-mail: lkoskos@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4469-502X

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

²Кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Юдин Денис Иванович. E-mail: yudinden@mail.ru

About authors

Yudin Denis I., PhD Med, senior researcher¹. E-mail: yudinden@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0620-2696

Laktionov Konstantin K., DM Sci (habil.), professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy of Therapeutic Faculty², head of Dept of Oncological Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 17¹. E-mail: lkoskos@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4469-502X

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Corresponding author: Yudin Denis I. E-mail: yudinden@mail.ru

Для цитирования: Юдин Д.И., Лактионов К.К. Есть ли место химиотерапии в первой линии лечения метастатического НМРЛ в эпоху иммунотерапии? *Медицинский алфавит*. 2022; (13): 18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-18-21>

For citation: Yudin D.I., Laktionov K.K. Is there a place for chemotherapy in first line of treatment for metastatic NSCLC in era of immunotherapy? *Medical alphabet*. 2022; (13): 18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-18-21>

Ранняя диагностика рака молочной железы с использованием мультипараметрического ультразвукового исследования и гибридных технологий

М. И. Арабачян^{1,2}, А. В. Борсуков¹

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

²ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», г. Смоленск

РЕЗЮМЕ

Рак молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день занимает лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности женщин во всем мире. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения данной патологии, ежегодно выявляется более 2,1 млн новых случаев. Все это заставляет искать более информативные методы диагностики РМЖ. Целью данного исследования явилась оценка эффективности нового усовершенствованного алгоритма диагностики одной из наиболее редких форм РМЖ – внутрикистозного рака. В рамках проведенного исследования были обследованы 153 пациентки с подозрением на рак в кисте молочной железы. В стандартный традиционный алгоритм обследования были включены компрессионная эластография, эластография сдвиговых волн и тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия по усовершенствованной нами методике с применением озono-кислородной смеси. Получены данные о более низких показателях чувствительности и специфичности традиционного диагностического комплекса обследования больных с подозрением на внутрикистозный рак молочной железы в сравнении с усовершенствованным алгоритмом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, киста молочной железы, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, внутрикистозный рак.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Early diagnosis of breast cancer using multiparametric ultrasound and hybrid technologies

M. I. Arabachyan^{1,2}, A. V. Borsukov¹

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

²Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary, Smolensk, Russia

SUMMARY

Breast cancer currently occupies a leading place in the structure of morbidity and mortality of the female world population. Despite the improvement of methods of diagnosis and treatment of this pathology, more than 2,1 million new cases are detected annually. All these facts make us look for more informative methods of diagnosing breast cancer. The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of a new improved algorithm of the diagnosis of one of the rarest forms of intracystic breast cancer. 153 patients with suspected cancer in breast cyst were examined in the study. Compression elastography, shear-wave elastography and fine needle aspiration were included in the standard traditional examination algorithm according to our improved method with using an ozone-oxygen mixture. We have obtained data on lower sensitivity and specificity of the traditional diagnostic complex of examination of patients with suspected intracystic breast cancer in comparison with the improved algorithm.

KEY WORDS: breast cancer, breast cyst, fine needle aspiration puncture biopsy, intracystic cancer.

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

Введение

Рак молочной железы – одна из наиболее актуальных проблем современной онкологии. В 2015 году в структуре онкологических заболеваний женского населения в мире РМЖ занимал первое место и составлял 21,2% [1]. В России в 2017 году этот показатель составил 18,3%. Наиболее часто РМЖ встречается у женщин в развитых и развивающихся странах.

В борьбе с РМЖ на сегодняшний день высокая роль отводится вторичной профилактике, то есть превентивному выявлению злокачественных новообразований молочной железы на начальных стадиях, когда они могут излечиваться при помощи существующих методов лечения [1]. Однако, несмотря на постоянное появление

новых методов лучевой диагностики РМЖ, диагностика редких форм рака, таких как внутрикистозный, остается без должного внимания [1, 2].

Впервые рак в кисте молочной железы был описан как отдельная морфологическая форма в 1959 году [2, 3]. В 1970 году было предложено относить его к группе высокодифференцированных аденокарцином. Частота его, по данным различных авторов, варьирует от 0,5 до 10,0% всех случаев злокачественных новообразований молочной железы [2, 3, 4, 5].

Вопросы диагностической тактики при подозрении на внутрикистозный рак молочной железы постоянно пересматриваются и совершенствуются в связи с научным и техническим прогрессом, появлением новых

методик лучевой, ультразвуковой визуализации, более совершенной диагностической аппаратуры [1, 6]. Однако на сегодняшний день нет четко описанного диагностического алгоритма, позволяющего быстро и точно поставить данный диагноз на дооперационном этапе [6, 7].

Цель исследования

Оценка эффективности нового усовершенствованного алгоритма диагностики внутрикистозного рака молочной железы с применением мультипараметрического ультразвукового исследования и нового метода тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии.

Материалы и методы

В рамках исследования нами были обследованы 153 пациентки с подозрением на внутрикистозный рак молочной железы на базе Смоленского областного онкологического клинического диспансера (СООКД) с 2015 по 2020 год. К традиционному алгоритму обследования были дополнительно включены проведение компрессионной эластографии и эластографии сдвиговых волн и тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии по усовершенствованной методике с применением озонокислородной смеси.

В соответствии с целью исследования и поставленными задачами были сформированы следующие группы пациентов:

1. Основная группа ($n = 153$) – пациентки, которые были обследованы нами с 2015 по 2020 год с использованием нового алгоритма, включающего пальпацию молочных желез и региональных лимфатических узлов, УЗИ молочных желез и зон регионального метастазирования в В-режиме, ультразвуковую доплерографию, компрессионную эластографию, эластографию сдвиговых волн, рентгеновскую маммографию, тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию (ТАПБ) и трепанобиопсию (при диаметре внутрикистозного компонента более 15 мм). Включение пациентов в группу производилось после получения письменного информированного согласия на обследование. Критерием включения служило наличие кисты с пристеночными разрастаниями.
2. Контрольная группа ($n = 59$) – пациентки, которые были обследованы и пролечены по поводу рака в кисте молочной железы с 2010 по 2015 год на базе СООКД. В алгоритм обследования включались рентгеновская маммография, ультразвуковое исследование в В-режиме, ультразвуковая доплерография и ТАПБ по традиционной методике. Критерием включения в данную группу служило наличие морфологически верифицированного рака молочной железы.

В рамках данного исследования нами был разработан новый усовершенствованный метод ТАПБ для цитологической диагностики рака в кисте молочной железы. Сущность его заключается в том, что перед аспирацией содержимого в полость кисты вводится озон, который является сильным оксидантом и быстро некротизирует

наружный слой пристеночного солидного компонента, тем самым увеличивая его хрупкость и степень фрагментации, что повышает вероятность обнаружения в жидкости атипичных клеток.

Последовательный статистический анализ данных проводился методами описательной статистики и сравнения выборок с использованием параметрических и непараметрических критериев, приемов непараметрической статистики путем построения диаграмм размаха данных («ящика с усами»). Корреляционный анализ проводился путем вычисления рангового коэффициента корреляции Спирмена, частных корреляций и построения корреляционных диаграмм. Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Проверка гипотезы по соответствию полученных данных разработанным критериям диагностики рака в кисте молочной железы на основе использования мультипараметрического УЗИ осуществлялась путем определения стандартных показателей и прогностичности, а именно чувствительности и специфичности. Уровень чувствительности мультипараметрического УЗИ в диагностике внутрикистозного рака определялся ROC-анализом.

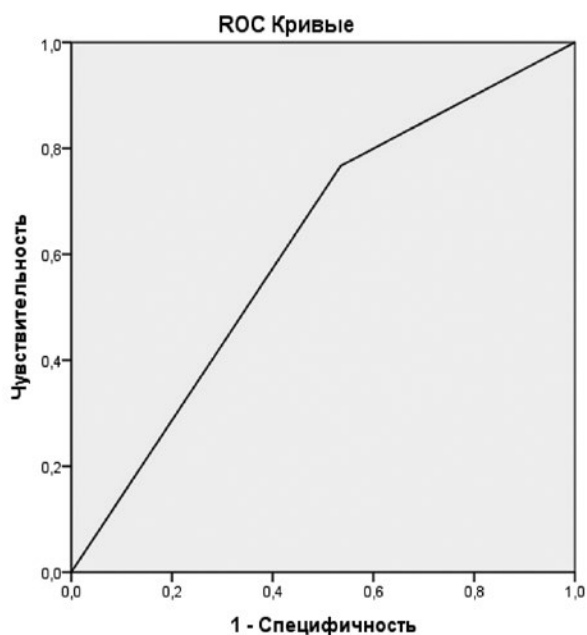
Результаты и обсуждение

Нами были проанализированы возможности традиционного алгоритма диагностики рака в кисте молочной железы по данным ретроспективного анализа. Были получены следующие данные: чувствительность и специфичность комплекса рентгеновской маммографии с УЗИ и тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии в диагностике внутрикистозного рака молочной железы составили 62,7 и 50,5 %, 54,2 и 49,1 % соответственно. Низкая чувствительность традиционного диагностического алгоритма подчеркивает необходимость его усовершенствования.

Пациентки проспективной группы ($n = 153$) в результате комплексного обследования были разделены на три группы: женщины с диффузной фиброзно-кистозной мастопатией, единичными кистами молочных желез и внутрикистозным раком. Распределение по возрасту представлено в *таблице*.

Таблица
Распределение пациенток проспективной группы по возрасту

	Общая группа пациентов	2-сторонняя ДФКМ с преобладанием кистозного компонента	Киста молочной железы (единичная)	Рак в кисте
Счет	153	59	27	67
Среднее $\pm$ СКО	50,190 $\pm$ 10,465	45,250 $\pm$ 9,961	37,930 $\pm$ 11,780	54,860 $\pm$ 6,802
Медиана	51	45	36	54
Мода	49	57	49	56
Минимум	20	23	20	41
Максимум	68	67	64	68
Уровень надежности (95,0%)	1,39	2,60	4,66	1,17



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 1. Взаимосвязь между диаметром кисты и обнаружением в ней рака, по данным УЗИ в В-режиме.

С помощью ультразвукового исследования в В-режиме и режиме доплерографии нами оценивались размеры очаговых образований, их локализация, количество, ультразвуковые характеристики, наличие или отсутствие пристеночных разрастаний, характер васкуляризации. Для оценки ультразвуковых изображений использовалась классификация BI-RADS. У большинства пациенток с верифицированным раком в кисте в результате комплексного ультразвукового исследования было подозрение на малигнизацию – соответствие категориям BI-RADS 4 и BI-RADS 5, чувствительность комплексного УЗИ составила 95,5 %, специфичность – 89,1 % ($p < 0,05$).

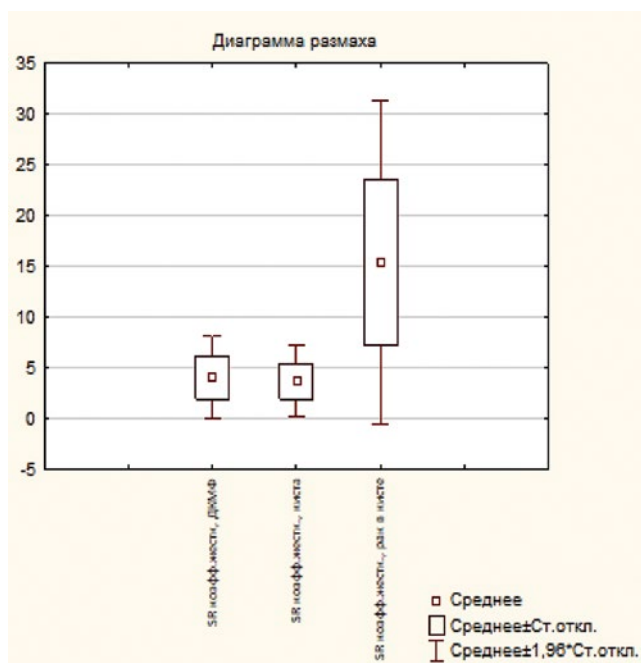


Рисунок 2. Значения коэффициента жесткости в абсолютных единицах у пациенток проспективной группы.

Для оценки диагностической и прогностической ценности данных УЗИ и рентгеновской маммографии в выявлении внутрикистозного рака молочной железы нами был проведен ROC-анализ. Первоначально выдвинуто предположение о наличии взаимосвязи между диаметром кист и вероятностью обнаружения рака. На основе данных ROC-анализа подтвердилось наличие связи между диаметром кисты и вероятностью обнаружения в ней злокачественного пристеночного компонента (рис. 1).

Площадь под кривой составляет 0,616 (стандартная ошибка [m] – 0,040; 95 % ДИ: 0,538–0,694), что соответствует хорошему качеству классифицирующей способности. При выборе оптимального порога отсечения, который составил 2,0, чувствительность составила 76,7 %, специфичность – 53,5 %. Таким образом, при размере кисты более 20 мм с точностью 76,7 % можно говорить о большей вероятности обнаружения в ней пристеночного злокачественного компонента по сравнению с кистами меньшего диаметра.

Для анализа корреляционных связей между такими признаками, как характер гемодинамики и диагноз, был использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Проанализировав полученные данные, можно говорить о наличии статистически значимой связи между этими признаками, а именно: у пациенток с раком в кисте в большинстве случаев очаговые образования гипervasкулярны, а у женщин с ДФКМ и единичными кистами – аваскулярны ($r = 0,987$; $p = 0,000$).

С помощью компрессионной эластографии и эластографии сдвиговых волн оценивались ряд параметров первичного очага: размер (в мм), коэффициент компрессии (в абсолютных единицах и кПа), тип эластограммы. Среднее значение коэффициента жесткости у пациенток с раком молочной железы в абсолютных единицах составило $15,37 \pm 8,17$; в кПа – $169,28 \pm 49,23$. Среднее

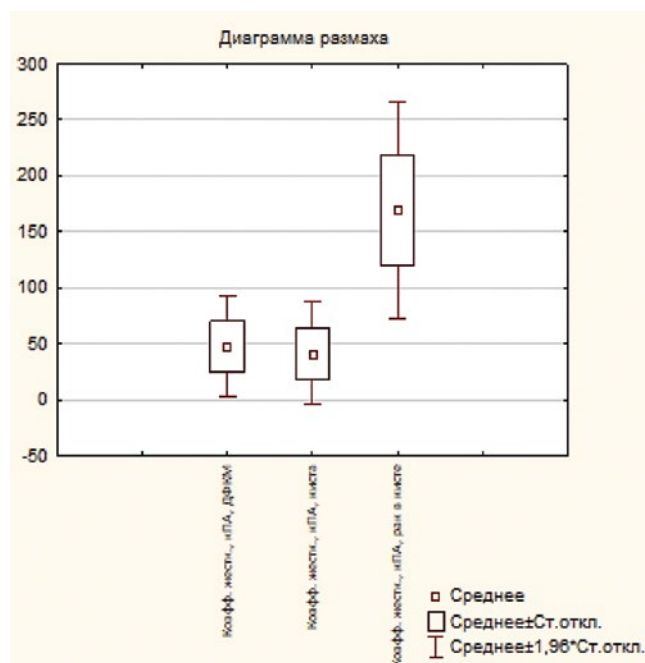


Рисунок 3. Значения коэффициента жесткости в кПа у пациенток проспективной группы.

значение коэффициента жесткости у пациенток с ДФКМ, единичными кистами в абсолютных единицах составило $3,93 \pm 2,00$, в кПа – $45,44 \pm 22,97$.

Значения коэффициентов жесткости, определяемые при компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны, представлены на рисунках 2, 3.

Проанализировав полученные данные, можно говорить о наличии статистически значимой связи между этими признаками, а именно: у пациенток с внутрикислотным раком молочной железы в большинстве случаев коэффициент жесткости в абсолютных единицах больше 5,07, в кПа – больше 56,01 кПа, в то время как у пациенток с ДФКМ и единичными кистами коэффициенты жесткости в 100 % случаев меньше указанных значений ($p < 0,05$).

В результате обследования пациенток проспективной группы мы подразделяли полученные эластограммы по эластотипам. Чувствительность компрессионной эластографии в диагностике кист, по данным нашего исследования, составила 100 %, в диагностике внутрикислотного рака молочной железы – 95,5 % ($p < 0,05$).

Всем 153 пациенткам проспективной группы была выполнена ТАПБ под ультразвуковым контролем с целью морфологической верификации диагноза. 33 пациенткам с раком в кисте ТАПБ выполнена по стандартной методике. 34 пациенткам ТАПБ выполнялась по созданной нами методике с предварительным введением озоно-кислородной смеси перед манипуляцией. Чувствительность ТАПБ по традиционной методике в диагностике внутрикислотного рака молочной железы составила 81,80 %, а чувствительность ТАПБ по новой методике – 97,06 % ($p < 0,05$), что доказывает целесообразность применения новой методики с целью улучшения диагностики внутрикислотного рака на дооперационном этапе. Для изучения диагностической и прогностической ценности нового метода цитологической диагностики в выявлении рака в кисте молочной железы нами был проведен ROC-анализ и выявлена статистически значимая связь между обнаружением в содержимом кистозной полости атипичных клеток и диагнозом «рак в кисте». Площадь под кривой составила 0,984 (95 % ДИ: 0,961–0,995), что соответствует отличному качеству классифицирующей способности.

Выводы

1. Чувствительность и специфичность традиционного диагностического алгоритма в выявлении рака в кисте молочной железы составили 62,7 и 50,5 %, 54,2 и 49,1 % соответственно ($p < 0,05$), что может приводить к увеличению частоты выявления запущенных форм РМЖ.
2. Чувствительность нового усовершенствованного диагностического алгоритма с применением компрессионной эластографии, эластографии сдвиговых волн и нового метода ТАПБ составила 95,5 % ($p < 0,05$), специфичность – 89,1 %, что говорит о его высокой эффективности в диагностике внутрикислотного рака молочной железы.
3. Новый метод цитологической диагностики внутрикислотного рака молочной железы с использованием озоно-кислородной смеси оказался более эффективным, чем традиционный способ.

Список литературы / References

1. Каприн А.Д. 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» Минздрава России. 2017. 250 с.
2. Kaprin A.D. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). М.: МНИОИ н.а. Р.А. Herzen – a branch of the Federal State Budgetary Institution 'NMIRC' of the Ministry of Health of Russia. 2017. P. 250.
3. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Доброкачественные заболевания молочной железы. Этиопатогенез, диагностика, лечение, профилактика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 14–25, С. 35–47.
4. Kaprin A.D., Rozhkova N.I. Benign diseases of the breast. Etiopathogenesis, diagnosis, treatment, prevention. М.: GEOTAR-Media, 2017. P. 14–25, P. 35–47.
5. Волченко Н.Н., Славнова Е.Н., Гладунова З.Д. и др. Цитоморфологическая характеристика дисплазий молочной железы. Российский онкологический журнал. 2006. Т. 1. С. 21–24.
6. Volchenko H.N., Slavnova E.N., Gladunova Z.D. Cytomorphological characteristics of breast dysplasia. Russian journal of oncology. 2006. V. 1. P. 21–24.
7. Волченко Н.Н., Борисова О.В., Ермолаева А.Г., Мельникова В.Ю., Петров А.Н. Трудности цитологической диагностики заболеваний молочной железы на материале трепанобиопсий. Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62. № 4. С. 210–215.
8. Volchenko N.N., Borisova O.V., Ermolaeva A.G., Melnikova V.Yu., Petrov A.N. Difficulties in the cytological diagnosis of breast diseases based on trepanobiopsies. Clinical laboratory diagnostics. 2017. V. 62. No. 4. P. 210–215.
9. Высоцкая И.В., Мартынова Г.В., Летягин В.П. и др. Клинико-морфологические особенности и прогноз при редких формах рака молочной железы. Опухоли репродуктивной системы. 2010. № 1. С. 29–36.
10. Vysockaya I.V., Martynova G.V., Letyagin V.P. Clinical and morphological features and prognosis in rare forms of breast cancer. Tumors of the reproductive system. 2010. No. 1. P. 29–36.
11. Buchberger W. Combined screening with mammography and ultrasound in a population – based screening program. W. Buchberger, S. Geiger-Gritsch, R. Knapp [et al.]. Eur J Radiol. 2018. V. 101. P. 24–29.
12. Chang J.M., Koo H.R., Moon W.K. et al. Radiologist-performed hand-held ultrasound screening at average risk of breast cancer: results from a single health screening center. Acta Radiologica, 2015. V. 56, No. 6. P. 652–658.

Статья поступила / Received: 26.05.22
Получена после рецензирования / Revised: 02.06.22
Принята в печать / Accepted: 12.06.22

Сведения об авторах

Арабачян Мариам Иличовна, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики¹, с.н.с. ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»¹, врач-онколог². E-mail: arabachyanmaria@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0919-2083

Борсуков Алексей Васильевич, д.м.н., проф., директор ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»¹. E-mail: bor55@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4047-7252

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

²ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», г. Смоленск

Автор для переписки: Арабачян Мариам Иличовна.
E-mail: arabachyanmaria@mail.ru

About authors

Arabachyan Mariam I., DM Sci (habil.), ultrasound diagnost¹, chief researcher at Scientific Laboratory 'Diagnostic studies and minimally invasive technologies'¹, oncologist². E-mail: arabachyanmaria@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0919-2083

Borsukov Alexey V., DM Sci (habil.), professor, director of Scientific Laboratory 'Diagnostic studies and minimally invasive technologies'¹. E-mail: bor55@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4047-7252

¹Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

²Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary, Smolensk, Russia

Corresponding author: Arabachyan Mariam I. E-mail: arabachyanmaria@mail.ru

Для цитирования: Арабачян М.И., Борсуков А.В. Ранняя диагностика рака молочной железы с использованием мультипараметрического ультразвукового исследования и гибридных технологий. Медицинский алфавит. 2022; (13): 22–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-22-25>

For citation: Arabachyan M.I., Borsukov A.V. Early diagnosis of breast cancer using multiparametric ultrasound and hybrid technologies. Medical alphabet. 2022; (13):22–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-22-25>



Комплексная оценка качества жизни у пациентов во время проведения неоадьювантной химиотерапии

Ю. И. Бузиашвили, И. С. Стилиди, Э. У. Асымбекова, С. Т. Мацкеплишвили, Э. Ф. Тугеева, Н. К. Ахмедярова, Е. В. Артамонова, Ф. Р. Акилдзхонов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Прогресс в лечении онкологических заболеваний за последние десятилетия улучшил долгосрочную выживаемость пациентов, но увеличил частоту развития кардиотоксичности, ассоциированной с химиотерапией (АХК). Изучение показателей качества жизни (КЖ) становится актуальным и неотъемлемым предметом ведения пациентов, получающих высокие дозы противоопухолевой терапии. В частности, АХК несет высокое бремя на систему здравоохранения и привычный образ жизни пациентов из-за снижения функциональной способности организма. Вследствие увеличения продолжительности жизни пациентов с онкологическими заболеваниями все более актуальными становятся вопросы поддержания высокого КЖ.

Цель исследования. Провести комплексную оценку КЖ у пациентов во время проведения неоадьювантной химиотерапии (НАХТ).

Материалы и методы. В исследование включены 72 пациента с раком молочной железы, которым проведена комплексная оценка сердечно-сосудистой системы в Национальном медицинском исследовательском центре сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева в качестве непрерывного кардиомониторинга во время проведения НАХТ. Для оценки качества жизни все пациенты заполняли стандартизированный опросник SF-36, EQ-5D-5L, а также показатели по международным шкалам Карновского и ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Изучалась возможная связь между различными показателями опросника с международными валидизированными шкалами, а также данными клинического статуса пациентов.

Результаты. Значительное ухудшение КЖ больных, получающих НАХТ, наблюдалось по всем анализированным показателям: резко снижались показатели психического и физического здоровья, шкалы Карновского, ECOG и EQ 5D-5L, увеличивалась распространенность общей слабости, одышки и снижения толерантности к физической нагрузке. По Ф3 и П3 SF-36 исходно низкие показатели наблюдались у большого количества больных соответственно 80 и 82 %, на промежуточном и окончательном этапе практически все больные показали ухудшение состояния по сравнению с исходом ($p = 0,0002-0,0001$). Предикторами выраженного отрицательного отклонения показателей КЖ являются наличие исходных сниженных показателей ECOG и шкалы Карновского, а также наличие исходного снижения толерантности к физической нагрузке, наличие слабости и одышки.

Заключение. В ходе непрерывного кардиомониторинга мы продемонстрировали ухудшение всех показателей КЖ согласно опросникам и валидизированным международным шкалам во время проведения НАХТ. Предикторами выраженного снижения показателей КЖ являются наличие исходных сниженных показателей ECOG и шкалы Карновского, а также наличие исходного снижения толерантности к физической нагрузке, наличие слабости и одышки. Шкала Карновского и ECOG могут быть адаптированы для объективной оценки показателей КЖ во время проведения НАХТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиотоксичность, неоадьювантная химиотерапия, качество жизни.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Comprehensive assessment of quality of life in patients during neoadjuvant chemotherapy

J. I. Buziashvili, I. S. Stilidi, E. U. Asymbekova, E. V. Artamonova, S. T. Mackeplishvili, E. F. Tugeeva, N. K. Ahmedyarova, F. R. Akildzhonov

National Medical Research Centre for Cardiovascular Surgery n.a. A. N. Bakulev, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Advances in cancer treatment over the past decades have improved long-term patient survival, but increased the incidence of chemotherapy-associated cardiotoxicity (CTA). The study of quality of life (QoL) indicators is becoming an important and integral subject of management for patients receiving high doses of anticancer therapy. In particular, CTA carries a high burden on the healthcare system and the habitual lifestyle of patients due to a decrease in the functional ability of the body. Due to the increase in the life expectancy of patients with oncological diseases, the issues of maintaining a high QoL are becoming increasingly important.

The aim of the study was to conduct a comprehensive assessment of QoL in patients during neoadjuvant chemotherapy.

Materials and methods. The study included 72 patients with breast cancer who underwent a comprehensive assessment of the cardiovascular system at the National Medical Research Centre for Cardiovascular Surgery n.a. A. N. Bakoulev as a continuous cardiac monitoring during neoadjuvant chemotherapy. To assess the QoL, all patients filled out a standardized questionnaire SF-36, EQ-5D-5L, as well as indicators according to the international Karnovsky and ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) scales. The possible relationship between various indicators of the questionnaire with internationally validated scales, as well as data on the clinical status of patients, were studied.

Results. Significant deterioration in the quality of life of patients receiving neoadjuvant chemotherapy was observed in all analyzed parameters: SF-36, Karnovsky scale, ECOG and EQ 5D-5L decreased sharply, the prevalence of general weakness, shortness of breath and decreased exercise tolerance increased. According to the SF-36, initially low rates were observed in a large number of patients, respectively, 80 and 82 %, at the intermediate and final stages, almost all patients showed a deterioration in condition compared to the outcome ($p = 0.0002-0.0001$). Predictors of a pronounced negative deviation of QoL indicators are the presence of initial reduced ECOG and Karnovsky scores, as well as the presence of an initial decrease in exercise tolerance, the presence of weakness and shortness of breath.

Conclusion. In the course of continuous cardiac monitoring, we demonstrated a deterioration in all QoL indicators, according to questionnaires and validated international scales during neoadjuvant chemotherapy. The predictors of a pronounced decrease in QoL indicators are the presence of initial reduced ECOG and Karnovsky scale, as well as the presence of an initial decrease in exercise tolerance, the presence of weakness and shortness of breath. The Karnovsky scale and ECOG can be adapted for an objective assessment of QoL indicators during neoadjuvant chemotherapy.

KEY WORDS: cardiotoxicity, neoadjuvant chemotherapy, quality of life.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Кардиоонкология – это развивающаяся область кардиологии, которая специализируется на сердечно-сосудистых заболеваниях у онкологических пациентов. Классическая парадигма кардиоонкологии – это профилактика, диагностика и лечение кардиотоксичности, возникающей в результате проведения химио- и (или) лучевой терапии. Диагностику и лечение первичных и метастатических опухолей сердца, а также амилоидоза сердца можно рассматривать как «менее классические» задачи кардиоонкологии. В целом ведение пациентов с онкологическими заболеваниями является сложной задачей и требует многопрофильного командного подхода с участием врачей онкологов, хирургов, радиологов и кардиологов. Прогресс в лечении онкологических заболеваний за последние десятилетия улучшил долгосрочную выживаемость пациентов, но увеличил частоту развития кардиотоксичности, ассоциированной с проведением химиотерапии (АХТ) [1]. Стандартные схемы химиотерапии традиционно включали антрациклины, такие как доксорубин и эпидорубин, а в последнее время – таргетную терапию, например HER2-направленные моноклональные антитела трастузумаб, пертузумаб. По мере развития таргетной терапии наблюдается неуклонный рост выживаемости у пациентов с онкологическими заболеваниями, однако частота неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений также прогрессирует [2]. Признаки кардиотоксичности, такие как, значительное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с развитием прогрессирующей сердечной недостаточности (СН), являются главным нежелательным проявлением, связанным с проведением неоадьювантной химиотерапии (НАХТ), особенно в сочетании с антрациклинами. В частности, СН несет высокое бремя на систему здравоохранения и привычный образ жизни пациентов из-за снижения функциональной способности организма. В дополнение к значимым клиническим проявлениям, связанным с НАХТ, показатели сердечно-сосудистых осложнений и госпитальной летальности у пациентов высоки. Соответственно возрастает практический и научный интерес к ранней идентификации АХТ для улучшения прогноза и сохранения оптимальных показателей качества жизни (КЖ) у пациентов во время проведения НАХТ. Изучение показателей КЖ становится актуальным и неотъемлемым предметом ведения пациентов, получающих высокие дозы противоопухолевой терапии. КЖ представляет собой оценку пациентом влияния самого заболевания и проводимого лечения на его физическое, психологическое, эмоциональное и социальное функционирование, ассоциируется с конечными клиническими точками, что обуславливает высокую значимость данного показателя в проводимых клинических исследованиях. Согласно международным клиническим рекомендациям наиболее валидизированными и распространенными анкетами для комплексной оценки КЖ пациентов в период НАХТ является SF-36, а также 5L-опросник для оценки КЖ EQ-5D [3, 4]. Для улучшения персонализированного подхода к лечению у пациентов, получающих НАХТ, целью нашего исследования является оценка показателей КЖ в режиме непрерывного кардиомониторинга.

Материалы и методы

В наблюдательное исследование включены 72 пациента с подтвержденным диагнозом рака молочной железы (РМЖ) во время проведения НАХТ, которым проведена комплексная оценка сердечно-сосудистой системы (ССС) в Национальном медицинском исследовательском центре сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева в качестве непрерывного кардиомониторинга с марта 2021 по февраль 2022 года, средний возраст всех пациенток составил $47,9 \pm 11,9$ года, стадии опухолевого процесса варьировали между I и IV. Клинические методы исследования включали сбор клинико-anamnestических данных – проводилась оценка симптомов, таких как утомление, тошнота (рвота), слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, одышка. Для оценки КЖ использовались опросники SF-36, EQ-5D-5L (модифицированная версия для России), также проводилась оценка согласно международным шкалам Карновского и ECOG. Анкетирование выполнялось до начала проведения НАХТ, после четвертого курса, а также после завершения курса НАХТ. Указанные контрольные точки являлись оптимальными для оценки функциональных и симптоматических переменных. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на добровольное участие в опросе. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ ССХ имени А. Н. Бакулева Минздрава России.

Опросник EQ-5D-5L оценивает состояние здоровья, исследуемого по пяти направлениям: возможность перемещения в пространстве; уход за собой; привычная повседневная деятельность; боль или дискомфорт; тревога и депрессия. Многомерность данной анкеты подразумевает оценку всех основных сфер жизнедеятельности человека. EQ-5D выделяет пять таких сфер, что позволяет дифференцированно определить влияние болезни и проводимого лечения на состояние больного.

Более легкими и также часто используемыми методами оценки уровня повседневной активности являются шкала Карновского и ее модификация, оценивающие общесоматический статус ECOG.

Опросник SF-36 (Medical Outcomes Study Short-Form 36) является наиболее распространенным стандартизованным опросником для изучения КЖ в популяции, позволяющим оценить различные составляющие жизни пациента.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 и в программе Excel Microsoft. Результаты представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение, медианы. После определения нормальности распределения по Колмогорову – Смирнову, индексам Лиллиефорса и Шапиро – Уилка, статистическая обработка проводилась с использованием критерия Манна – Уитни, Фишера для непараметрических переменных, критерия Стьюдента, расчета коэффициента соответствия χ^2 , отношения шансов и относительного риска. Показатели считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

1. Изменение качества жизни у больных с раком молочной железы при лечении НАХТ

Проанализировано КЖ у 72 пациентов с РМЖ во время проведения НАХТ. Было показано, что во время проведения НАХТ отмечалось значительное снижение физического и эмоционального здоровья больных, а такие симптомы, как утомление, слабость, снижение толерантности к физической на-

Таблица 1
Показатели качества жизни исходно, во время и после НАХТ

n = 72	Исходно	НАХТ	Окончание НАХТ	p ₁	p ₂
ПЗ (SF36)	40,70 ± 10,60	35,00 ± 9,20	30,70 ± 7,80	0,00001	0,00001
ФЗ (SF36)	50,80 ± 8,60	39,00 ± 7,50	32,20 ± 6,70	0,00070	0,00001
ECOG	0,28 ± 0,40	0,70 ± 0,70	1,20 ± 0,80	0,00001	0,00001
ШК	92 ± 14	81 ± 19	71 ± 21	0,00010	0,00001
EQ-5D-5L	0,96 ± 0,04	0,9 ± 0,07	0,86 ± 0,06	0,00001	0,00001
Слабость	24,0%	77,5%	60,0%	0,00001	0,00001
Толерантность	18,0%	87,3%	76,0%	0,00001	0,00001
Одышка	15,0%	90,0%	84,5%	0,00001	0,00001

Примечание: ФЗ – физическое здоровье, ПЗ – психическое здоровье, ШК – шкала Карновского.

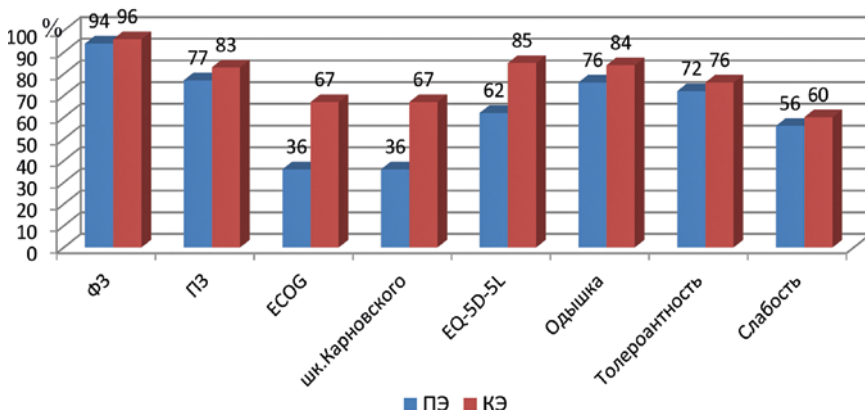


Рисунок. Количество больных с ухудшением показателей качества жизни на промежуточном и конечном этапах обследования.

Таблица 2
Количество больных с показателями качества жизни ниже нормы исходно, при промежуточном и конечном этапах обследования

n = 72	Исходно		ПЭ		КЭ		Ри-п	Ри-к	Рп-к
	n	%	n	%	n	%			
SF-36 (ФЗ)	57	80	70	99	71	100	0,0002	0,00010	0,390
SF-36 (ПЗ)	58	82	71	100	71	100	0,0002	0,00020	1,000
ECOG	20	28	37	52	52	73	0,003	0,00010	0,009
ШК	20	28	37	52	52	73	0,005	0,00001	0,009
EQ-5D-5L	22	31	56	79	68	96	0,00001	0,00001	0,002
Одышка	11	16	64	90	60	84,5	0,00001	0,00001	0,310
Толерантность	13	18	62	87,3	54	76	0,00001	0,00001	0,080
Слабость	17	24	55	77,5	43	60,6	0,00001	0,00001	0,020

Примечание: ФЗ – физическое здоровье, ПЗ – психическое здоровье, ШК – шкала Карновского.

грузке и одышка, были выраженными. Отмечено значимое увеличение одышки и снижение толерантности к физической нагрузке после НАХТ. За период наблюдения у пациенток наблюдались признаки раздражительности, нервозности, что, безусловно, сказывалось на изменении психоэмоционального состояния. Значительное ухудшение КЖ больных, получающих НАХТ, наблюдалось по всем анализированным показателям – резко снижались показатели психического здоровья (ПЗ) и физического здоровья (ФЗ), шкалы Карновского, ECOG и EQ5D-5L, увеличивалась распространенность общей слабости, одышки и снижения толерантности к физической нагрузке (табл. 1).

Исходно у определенного числа пациентов имелись нарушения показателей КЖ, не связанные с планирующейся НАХТ: это 20 больных с низкими показателями шкалы Карновского и шкалы ECOG (28,0%), 22 – EQ-5D-5L (31,0%), у 11 пациенток была одышка (15,5%), 17 – слабость (23,9%), у 13 снижена толерантность к нагрузке (13,3%) (табл. 2).

При сравнении промежуточного и окончательного этапов с исходным состоянием было выявлено ухудшение по всем показателям КЖ. По ФЗ и ПЗ SF-36 исходно низкие показатели наблюдались у большого количества больных – соответственно 80 и 82 %, на промежуточном и окончательном этапе практически все больные показали ухудшение состояния по сравнению с исходом ($p = 0,0002-0,0001$). Больные с низкими показателями ECOG и на промежуточном этапе увеличились в 1,85 раза, на окончательном этапе – в 2,60 раза по сравнению с исходом ($p = 0,0030$; $p = 0,0001$), по шкале Карновского соответственно в 1,85 и 2,60 раза ($p = 0,00500$; $0,00001$), по EQ-5D-5L – в 2,54 и 3,10 раза ($p = 0,00001$). Жалобы на слабость, снижение толерантности к физической нагрузке и одышку также отмечались соответственно в 3,23, 5,10 и 5,60 раза чаще на промежуточном этапе, в 2,50, 4,20 и 5,20 раза после окончания НАХТ. При сравнении количества больных с низкими по-

казателями КЖ между промежуточным и конечным этапами статистическая достоверность была получена только ECOG, шкале Карновского, EQ-5D-5L и слабости.

Учитывая наличие снижения показателей КЖ, уже на первом исходном этапе обследования был проведен анализ отрицательной динамики показателей от этапа к этапу (см. рис.).

Как видно из рисунка, ухудшение КЖ по всем показателям отмечается уже на промежуточном этапе, в дальнейшем субъективные показатели существенно не изменяются, тогда как по ECOG, шкале Карновского и EQ-5D-5L наблюдается дальнейшее ухудшение КЖ при НАХТ ($p = 0,0002$).

2. Определение влияния исходного состояния показателей качества жизни на прогнозирование отрицательного влияния НАХТ

Шкала Карновского и ECOG показали себя более объективными маркерами показателей КЖ, и, соответственно, они были приняты для дальнейшего анализа. Среди всех обследованных лиц по шкале Карновского и ECOG у 20 женщин не отмечалось ухудшения показателей КЖ на всех этапах обследования, а 52 имели значимое ухудшение состояния. Для определения предикторов снижения КЖ при НАХТ у данных больных рассматривались отдельно соответственно первая и вторая группы.

В таблице 3 отражены показатели КЖ по этапам в двух группах больных. Все показатели, кроме шкалы Карновского и ECOG, снижались значимо в обеих группах больных. Разница между группами отмечена только по слабости, одышке и толерантности к физической нагрузке исходно и на конечном этапе.

Для определения прогностических маркеров ухудшения КЖ был проведен анализ с определением индекса соответствия χ^2 и относительного риска рассматриваемых показателей.

Как представлено в сводной таблице 4, наиболее значимыми были шкала Карновского и ECOG, далее

Таблица 3
Сравнительная характеристика показателей у больных с ухудшением и без ухудшения качества жизни

		Исходно	ПЭ	КЭ	Ри-п	Ри-к	Рп-к
ECOG	1-я группа	1,00 ± 0,0	1,30 ± 0,50	1,54 ± 0,64	0,0000	0,0000	0,1600
	2-я группа	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	-	-	-
P1-2		0,0004	0,0000	0,0000			
ШК	1-я группа	88,0 ± 15,0	74,0 ± 18,0	59,2 ± 12,8	0,0000	0,0000	0,0000
	2-я группа	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	-	-	-
P1-2		0,0009	0,0000	0,0000			
EQ-5D-5L	1-я группа	0,96 ± 0,04	0,9 ± 0,06	0,86 ± 0,06	0,0000	0,0000	0,0010
	2-я группа	0,98 ± 0,04	0,91 ± 0,04	0,87 ± 0,08	0,0000	0,0000	0,0500
P1-2		0,060	0,500	0,500			
SF-36 (ФЗ)	1-я группа	49,1 ± 22,9	39,0 ± 18,0	31,0 ± 14,0	0,010	0,0000	0,0100
	2-я группа	54,4 ± 27,2	40,0 ± 20,0	35,5 ± 16,2	0,070	0,0100	0,4500
P1-2		0,400	0,840	0,250			
SF-36 (ПЗ)	1-я группа	40,0 ± 12,6	35,0 ± 9,1	30,7 ± 8,3	0,020	0,0000	0,0100
	2-я группа	42,1 ± 8,6	37,0 ± 9,6	30,5 ± 6,5	0,090	0,0000	0,0100
P1-2		0,520	0,420	0,920			
Слабость	1-я группа	31,0%	73,1%	69,2%	0,0000	0,0001	0,6000
	2-я группа	5,3%	89,5%	36,8%	0,0000	0,0100	0,0007
P1-2		0,020	0,140	0,010			
Снижение толерантности	1-я группа	25,0%	86,5%	90,4%	0,0000	0,0000	0,5300
	2-я группа	0,0%	89,5%	36,8%	0,0000	0,0000	0,0008
P1-2		0,0100	0,7300	0,0000			
Одышка	1-я группа	21%	90%	92%	0,0000	0,0000	0,7200
	2-я группа	0,0%	89,5%	63,2%	0,0000	0,0000	0,0500
P1-2		0,0200	0,9500	0,0030			

Примечание: ФЗ – физическое здоровье, ПЗ – психическое здоровье, ШК – шкала Карновского.

наличие низкой толерантности к физической нагрузке, одышки и слабости в порядке убывания. То есть до начала НАХТ снижение именно данных показателей КЖ оказалось неблагоприятным прогностическим маркером. Следует отметить достаточно низкие значения чувствительности при высокой специфичности.

Таким образом, применение НАХТ у больных с раком молочной железы сопровождалось значительным ухудшением КЖ. Использование различных опросников и шкал, а также субъективных жалоб больных в качестве инструмента для оценки КЖ правомочно, по всем методам оценки отмечается значительное снижение данных показателей. Предикторами выраженного отрицательного отклонения показателей КЖ являются наличие исходных сниженных показателей ECOG и шкалы Карновского, а также наличие исходного снижения толерантности к физической нагрузке, наличие слабости и одышки.

Обсуждение

При значительном увеличении доли выживаемости пациентов после онкологических заболеваний, получавших высокодозовые противоопухо-

Таблица 4

Значение исходного состояния качества жизни на развитие негативных изменений при НАХТ

n = 72		ФЗ	ПЗ	ECOG и ШК.	EQ-5D-5L	Слабость	Одышка	Толерантность
Критерий χ^2		1,54	0,01	10,10	2,80	4,60	4,70	5,80
	P	0,21	0,99	0,002	0,09	0,03	0,03	0,01
Критерий Фишера		0,28	1,00	0,0007	0,14	0,050	0,029	0,014
	P	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Относительный риск (ОР)		1,19	0,99	1,59	1,28	1,40	1,46	1,48
	95%ДИ	0,91–1,60	0,71–1,40	1,29–2,00	0,99–1,70	1,10–1,70	1,23–1,70	1,24–1,80
Чувствительность		0,48	0,78	0,38	0,36	0,30	0,21	0,25
Специфичность		0,68	0,21	1,00	0,84	0,95	1,00	1,00

Примечание: ФЗ – физическое здоровье, ПЗ – психическое здоровье, ШК – шкала Карновского.

левые препараты, долгосрочные последствия применения системной химиотерапии являются важным фактором в контексте общественного здравоохранения. Кроме того, важно признать, что КЖ онкологических пациентов главным образом зависит от состояния ССС, управление которой является важной частью персонализированного ведения пациентов, которое улучшает выживаемость у данной категории пациентов. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, «здоровье человека – состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней» и имеет шесть измерений: телесные функции, психические функции и восприятие, духовное измерение, качество жизни, социальное участие и ежедневное функционирование [5]. Предыдущие исследования по оценке КЖ были сосредоточены на конкретном бремени онкологического процесса, связанном с тошнотой, болью, сонливостью и возникновением тревожно-панических расстройств [6]. АХК и, в частности, СН, как известно, оказывают значительное влияние на КЖ пациентов. По данным мировой литературы, данные комплексной оценки КЖ у пациентов во время НАХТ ограничены. В рандомизированном одноцентровом исследовании было показано, что у пациенток на ранней стадии РМЖ непропорционально наблюдается снижение показателей КЖ и функционального статуса из-за прогрессирования СН [7]. Важно обратить внимание, что тяжелое течение болезни и неуклонное прогрессирование симптомов оказывают негативное влияние на повседневную жизнь больных, на взаимоотношения с семьей, возможность работать и обеспечивать свое финансовое благополучие, что значительно снижает КЖ у данной категории пациентов. В современной клинической практике оценка КЖ у пациентов с различными заболеваниями является актуальным вопросом, так как для самих больных эффективность проводимой терапии важна не только в замедлении прогрессирования болезни, но и в сохранении их адаптации в обществе, возможности вести повседневную жизнь.

Современные шкалы оценки состояния пациентов позволяют провести глубокий многоплановый анализ физиологических, психологических, эмоциональных и социальных нарушений. Разработано большое количество стандартизированных и утвержденных анкет для оценки функционального, ролевого, эмоционального, социального состояния пациентов, в том числе онкологических. Среди них шкалы EQ-5D-5L, анкета SF-36, однако ни один не адаптирован для оценки состояния пациентов во время проведения НАХТ. Также для оценки общесоматического здоровья изучена динамика общего состояния пациентов по шкалам Карновского и ECOG Performance Status.

В литературе опубликовано небольшое количество работ, которые оценивали бы КЖ у пациентов во время НАХТ. Так в исследовании В. Gersak (2021) с целью улучшения персонализированного лечения пациентов с химиотерапией была оценена степень связи между выбранными показателями КЖ и как клиническими, так и показателями инструментальных данных. В рандомизированном исследовании 59 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет были оценены до проведения химиотерапии и в нескольких последующих визитах с использованием анкет EQ-5D-5L и SF-36. Результатами данного исследования являлись выявленные сниженные показатели КЖ, которые требуют непрерывного мониторинга. Было также показано, что регулярная оценка состояния КЖ может значительно улучшить физические и когнитивные показатели, снижая бремя на систему здравоохранения [8]. В мировой литературе данные о применении данных шкал у пациентов во время проведения НАХТ ограничены.

Русскоязычная версия опросника EQ-5D-5L (EuroQOL) зарегистрирована в 2009 году. Она валидирована и используется в настоящее время в клинических исследованиях у онкологических пациентов [9]. По данным нашего исследования, опросник чувствителен к изменениям, соответственно он позволяет осуществлять постоянный контроль динамики параметров КЖ в динамике и при необходимости – коррекцию терапии. Участие больного в оценке собственного состояния является особенно важ-

ным при изучении КЖ, поскольку позволяет составить полную и объективную картину о болезни и соответствует концепции пациент-ориентированной медицины.

КЖ может, в дополнение к своему первоначальному назначению для раннего обнаружения и прогнозирования кардиотоксичности, обеспечить дополнительный скрининг как при использовании наряду с инструментами анализа КЖ на основе опросника, так и без него. В этом контексте динамика показателей КЖ может служить ранним маркером влияния НАХТ на сердечно-сосудистую систему, составляющим неотъемлемую часть КЖ пациента. Это дало бы клиницисту ценную объективную информацию о важном компоненте общего показателя КЖ пациента, что при своевременной кардиопротекторной терапии приведет к повышению показателей выживаемости и меньшего бремени на систему здравоохранения.

Выявленные в нашем исследовании связи со снижением толерантности к физической нагрузке, одышкой и общей слабостью сопоставимы с имеющимися мировыми данными. Для мониторинга состояния КЖ при НАХТ можно использовать опросник SF-36, EQ-5D-5L в качестве одного из дополнительных методов оценки прогрессирования заболевания и эффективности проводимой терапии. Оценка КЖ по шкалам Карновского и ECOG была более информативной и объективной. Они имели существенное значение в прогнозировании значимого ухудшения КЖ при НАХТ. Требуется дальнейшее изучение применения SF-36, EQ-5D-5L на большой когорте пациентов за длительный период. Полученные нами результаты согласуются с данными мировой литературы по изучению КЖ у больных РМЖ после НАХТ [10].

Заключение

1. В ходе непрерывного кардиомониторинга мы продемонстрировали ухудшение всех показателей КЖ согласно опросникам и валидированным международным шкалам во время проведения НАХТ.

2. Предикторами выраженного снижения показателей КЖ являются наличие исходных сниженных показателей ECOG и шкалы Карновского, а также исходного снижения толерантности к физической нагрузке, слабости и одышки.
3. Шкала Карновского и ECOG могут быть адаптированы для объективной оценки показателей КЖ во время проведения НАХТ.

Список литературы / References

1. Piper S., McDonagh T. Chemotherapy-related Cardiomyopathy. *Eur Cardiol*. 2015; 10 (1): 19–24. DOI: 10.15420/ecr.2015.10.01.19.
2. Kreutzfeldt J., Rozeboom B., Dey N., De P. The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies. *Am J Cancer Res*. 2020; 10 (4): 1045–1067.
3. Акулова А.И., Гайдукова И.З., Ребров А.П. Валидация версии 5L опросника EQ-5D в России. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (3): 351–355. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-351-355.
4. Akulova A.I., Gaydukova I.Z., Rebrov A.P. Validation of the EQ-5D-5L. *Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56 (3): 351–355. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-351-355.
5. Chatzinikolaou A., Tzikas S., Lavdaniti M. Assessment of Quality of Life in Patients with Cardiovascular Disease Using the SF-36, MacNew, and EQ-5D-5L Questionnaires. *Cureus*. 2021; 13 (9): e17982. DOI: 10.7759/cureus.17982.
6. Leonardi F. The Definition of Health: Towards New Perspectives. *Int J Health Serv*. 2018; 48 (4): 735–748. DOI: 10.1177/0020731418782653.
7. Hurria A., Soto-Perez-de-Celis E., Allred J. Functional Decline and Resilience in Older Women Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2019; 67 (5): 920–927. DOI: 10.1111/jgs.15493.
8. Venturini E., Iannuzzo G., D'Andrea A. Oncology and Cardiac Rehabilitation: An Underrated Relationship. *J Clin Med*. 2020; 9 (6): 1810. DOI: 10.3390/jcm9061810.
9. Geršak B., Kuček A., Steen H. Relationship Between Quality of Life Indicators and Cardiac Status Indicators in Chemotherapy Patients. *Zdr Varst*. 2021; 60 (4): 199–209. DOI: 10.2478/sjph-2021-0028.
10. Borchert K., Jacob C., Wetzel N. Application study of the EQ-5D-5L in oncology: linking self-reported quality of life of patients with advanced or metastatic colorectal cancer to clinical data from a German tumor registry. *Health Econ Rev*. 2020; 10, 40 (2020). DOI: 10.1186/s13561-020-00297-6.
11. Lewandowska A., Rudzki G., Lewandowski T. Quality of Life of Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (19): 6938. DOI: 10.3390/ijerph17196938.

Статья поступила / Received: 10.04.22
Получена после рецензирования / Revised: 20.04.22
Принята в печать / Accepted: 22.05.22

Сведения об авторах

Бузиашвили Юрий Иосифович, д.м.н., проф., акад. РАН, зав. клинико-диагностическим отделением. ORCID: 0000-001-7016-7541

Стилиди Иван Сократович, д.м.н., проф., акад. РАН, директор. ORCID: 0000-0002-5229-8203

Асымбекова Эльмира Уметовна, д.м.н., в.н.с. клинико-диагностического отделения. ORCID: 0000-0002-5422-2069

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Мащеплишвили Симон Теймуразович, д.м.н., проф., член-корр. РАН, г.н.с. клинико-диагностического отделения. ORCID: 0000-0002-5670-167X

Тугеева Эльвина Фаатовна, д.м.н., с.н.с. клинико-диагностического отделения. ORCID: 0000-0003-1751-4924

Ахмедярова Назли Керимовна, к.м.н., н.с. клинико-диагностического отделения. ORCID: 0000-0001-7157-6312

Акилджонов Фирдавсджон Рустамджонович, аспирант клинико-диагностического отделения. E-mail: firdavs96_ftths@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1675-4216

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Акилджонов Фирдавсджон Рустамджонович. E-mail: firdavs96_ftths@mail.ru

About author

Buziashvili Jurij I., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, head of Clinical and Diagnostic Dept. ORCID: 0000-001-7016-7541

Stilidi Ivan S., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, chief. ORCID: 0000-0002-5229-8203

Asymbekova El'mira U., DM Sci (habil.), leading researcher of Clinical and Diagnostic Dept. ORCID: 0000-0002-5422-2069

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Chemotherapy. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Mackeplishvili Simon T., DM Sci (habil.), professor, corresponding member of RAS, chief researcher of Clinical and Diagnostic Dept. ORCID: 0000-0002-5670-167X

Tugeeva Elvina F., DM Sci (habil.), senior researcher of Clinical and Diagnostic Dept. ORCID: 0000-0003-1751-4924

Ahmedyarova Nazli K., PhD Med, researcher of Clinical and Diagnostic Dept. ORCID: 0000-0001-7157-6312

Akilidzhonov Firdavsdzhon R., postgraduate student of Clinical and Diagnostic Dept. E-mail: firdavs96_ftths@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1675-4216

National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery n.a. A.N. Bakulev, Moscow, Russia

Corresponding author: Akilidzhonov Firdavsdzhon R. E-mail: firdavs96_ftths@mail.ru

Для цитирования: Бузиашвили Ю.И., Стилиди И.С., Асымбекова Э.У., Мащеплишвили С.Т., Тугеева Э.Ф., Ахмедярова Н.К., Артамонова Е.В., Акилджонов Ф.Р. Комплексная оценка качества жизни у пациентов во время проведения неoadjuвантной химиотерапии. *Медицинский алфавит*. 2022; (13): 26–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-26-31>

For citation: Buziashvili J.I., Stilidi I.S., Asymbekova E.U., Artamonova E.V., Mackeplishvili S.T., Tugeeva E.F., Ahmedyarova N.K., Akilidzhonov F.R. Comprehensive assessment of quality of life in patients during neoadjuvant chemotherapy. *Medical alphabet*. 2022; (13): 26–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-26-31>



Возможности применения контрастно-усиленного ультразвукового исследования в формировании протокола виртуальной динамической нефросцинтиграфии у пациентов с сахарным диабетом II типа

А. В. Борсуков, О. А. Горбатенко

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить эффективность применения контрастно-усиленного ультразвукового исследования в формировании протокола виртуальной динамической нефросцинтиграфии у пациентов с сахарным диабетом II типа.

Материалы и методы. Все пациенты были обследованы по единому диагностическому алгоритму, который включал в себя четыре этапа: 1) мультипараметрическое ультразвуковое исследование почек в В-режиме; 2) доплеровская оценка состояния интратрениального кровотока в данной группе пациентов; 3) проведение контрастно-усиленного ультразвукового исследования почек в соответствии с европейскими рекомендациями для клинической практики по контрастно-усиленному ультразвуковому исследованию с последующим расчетом показателей виртуальной динамической нефросцинтиграфии; 4) проведение динамической нефросцинтиграфии по стандартной методике в качестве референтного метода.

Результаты. В ходе проведенного исследования были обследованы пациенты ($n = 32$) с клиническим диагнозом «сахарный диабет II типа» различной степени тяжести. Все пациенты были разделены на две группы по 16 человек в каждой в зависимости от результатов скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Время максимального накопления контрастного препарата в 1-й группе (пациенты с СД II типа и СКФ более 60 мл/мин/1,73 м²) количественно меньше, чем во 2-й группе (пациенты с СД II типа и СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м²). Время полувыведения контрастного препарата в 1-й и 2-й группах существенно не изменяется. При проведении виртуальной динамической нефросцинтиграфии у пациентов 1-й и 2-й групп получены результаты, коррелирующие с референтным методом – динамической нефросцинтиграфией.

Заключение. Способ применения контрастно-усиленного ультразвукового исследования в формировании протокола виртуальной динамической нефросцинтиграфии у пациентов с сахарным диабетом II типа позволяет получить количественные показатели динамической нефросцинтиграфии для последующего врачебного заключения, а также возможность динамического наблюдения за течением заболевания без применения ионизирующих методов исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: контрастно-усиленное ультразвуковое исследование, виртуальная динамическая нефросцинтиграфия, ангионепфросклероз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Possibilities of using contrast-enhanced ultrasound in formation of virtual dynamic nephroscintigraphy protocol in patients with type II diabetes mellitus

A. V. Borsukov, O. A. Gorbatenko

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

SUMMARY

Objective. To evaluate the effectiveness of contrast-enhanced ultrasound in the formation of the protocol of virtual dynamic nephroscintigraphy in patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. All patients were examined according to a single diagnostic algorithm, which included four stages: 1) multiparametric ultrasound examination of the kidneys in the In-mode; 2) Doppler assessment of the state of intrarenal blood flow in this group of patients; 3) carrying out CEUS of the kidneys in accordance with European recommendations for clinical practice on contrast-enhanced ultrasound examination followed by the calculation of virtual dynamic nephroscintigraphy; 4) carrying out dynamic nephroscintigraphy according to standard the methodology as a reference method.

Results. In the course of the study, patients ($n = 32$) with a clinical diagnosis of type 2 diabetes mellitus of varying severity were examined. All patients were divided into 2 groups of 16 people each, depending on the results of glomerular filtration rate (GFR). The time of maximum accumulation of contrast agent in group 1 (patients with type 2 diabetes and GFR greater than 60 ml/min/1.73 m²) is quantitatively less than in group 2 (patients with type 2 diabetes and GFR 30–44 ml/min/1.73 m²). The half-life of the contrast agent in groups 1 and 2 does not change significantly. When performing virtual dynamic nephroscintigraphy in patients of the 1st and 2nd groups, the results correlating with the reference method – dynamic nephroscintigraphy were obtained.

Conclusion. The method of using contrast-enhanced ultrasound in the formation of the protocol of virtual dynamic nephroscintigraphy in patients with type 2 diabetes mellitus allows us to obtain quantitative indicators of dynamic nephroscintigraphy for subsequent medical conclusions, as well as the possibility of dynamic monitoring of the course of the disease without the use of ionizing research methods.

KEY WORDS: contrast-enhanced ultrasound, virtual dynamic nephroscintigraphy, angioneurosisclerosis.

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

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Informed consent. All patients signed informed consent to participate in the study.

Актуальность

В настоящее время в лучевой диагностике идет внедрение безопасных инновационных технологий, которые все чаще отодвигают на второй план инвазивные методики, в особенности в диагностике заболевания почек, позволяющие врачам-клиницистам объективно оценивать динамику лечения пациента и прогнозировать риски возможных осложнений [1, 2, 8]. В современном мире сахарный диабет (СД) II типа является одним из наиболее распространенных заболеваний и вышел за рамки профессиональных интересов одной специальности, что проявляется в интеграции врачей-клиницистов и врачей лучевой и ультразвуковой диагностики [1, 2]. Ввиду нарастающей численности болеющих СД II типа необходима качественная диагностика пациентов данной категории [7, 8, 12]. Одним из главных направлений в лучевой диагностике является снижение лучевой нагрузки на пациента или возможность ее исключения без потери информативности исследования. На сегодняшний день «золотым стандартом» степени и характера паренхиматозного поражения почек является биопсия. За счет возможных осложнений данный метод не всегда предпочтителен пациентами, что подталкивает врачей-исследователей к поиску альтернативного метода диагностики [14].

В ряду первой линии неинвазивной диагностики функции почек находится динамическая нефросцинтиграфия (ДНС), основными достоинствами которого являются возможность высокоточной визуализации сосудов органа, зоны поражения, а также возможность анализа микроциркуляции органа и детализации процесса неопластического поражения. Частые показания к проведению данного метода – это диагностика диффузной патологии почек (хронической болезни почек, диабетическая нефропатия и т. д.) и выявление нарушения степени пассажа мочи (в частности, блок почки) при экзо- и эндопочечных компрессиях просвета стенки [8].

Однако существует значительная категория пациентов, при исследовании которых ДНС несет высокий риск ятрогенного повреждения: непереносимость радиофармацевтических препаратов (РФП), наличие в анамнезе избыточной лучевой нагрузки, боязнь ионизирующих методов диагностики и т. д. [8].

В настоящее время действует основной приказ, действующий на территории Российской Федерации, от 23 апреля 1999 года № 144 «Об упорядочении использования радиоизотопной продукции в учреждениях здравоохранения», регламентирующий алгоритм применений радиофармацевтических препаратов (РФП). Согласно данному приказу во время проведения исследования предельно допустимая доза составляет до 150 БЭР в год. В результате существующей тенденции к повышению радиационного фона, назначению неоднократных лучевых методов исследования пациентам в стационарной и амбулаторной практике, ведется поиск неионизирующей методики, способной достоверно оценить фильтрационную и эвакуационную функцию почек (Министерство здравоохранения Российской Федерации, приказ

от 23 апреля 1999 года № 144 «Об упорядочении использования радиоизотопной продукции в учреждениях здравоохранения») [12].

В качестве альтернативы использования такого метода исследования, как ДНС, использовалось контрастно-усиленное ультразвуковое исследование почек (КУУЗИ). Одно из показаний проведения данного метода – это аномалии развития органа, травмы, посттравматические изменения, очаговые и диффузные изменения паренхимы органов, травмы.

Поскольку метод КУУЗИ еще широко не применяется на территории Российской Федерации из-за ограниченного количества ультразвуковых аппаратов и дороговизны ультразвуковых контрастных препаратов, основная масса врачей-клиницистов зачастую предпочитают ДНС почек для выбора дальнейшей лечебно-диагностической тактики.

Цель исследования: оценить эффективность нового способа применения виртуальной динамической нефросцинтиграфии у пациентов с сахарным диабетом II типа.

Материалы и методы

На базе проблемной научно-исследовательской лаборатории «Динамические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России в 2021–2022 годах было проведено исследование, в котором принимали участие 32 человека с верифицированным диагнозом «сахарный диабет II типа» ($n = 32$), проходящие лечение по основному заболеванию в нефрологическом отделении г. Смоленска. Дизайн исследования отображал две группы пациентов с сахарным диабетом II типа. Первая группа пациентов формировалась по результатам нормального или незначительного снижения СКФ (более 60 мл/мин/1,73 м²), вторая – с существенным снижением СКФ (30–44 мл/мин/1,73 м²). Всем пациентам было проведено КУУЗИ почек с последующим расчетом виртуальной динамической нефросцинтиграфии с последующим проведением этой же группе пациентов динамической нефросцинтиграфии по стандартной методике в качестве референтного метода исследования.

Все пациенты были обследованы по единому диагностическому алгоритму, который включал в себя четыре этапа: 1) мультипараметрическое ультразвуковое исследование почек в В-режиме; 2) доплеровская оценка состояния интратенальной кровотока в данной группе пациентов; 3) проведение КУУЗИ почек в соответствии с европейскими рекомендациями для клинической практики по контрастно-усиленному ультразвуковому исследованию с последующим расчетом показателей виртуальной динамической нефросцинтиграфии [4, 12]; 4) проведение динамической нефросцинтиграфии по стандартной методике в качестве референтного метода.

Ультразвуковое исследование обеих почек на аппарате Hitachi (Hitachi Medical Corp., Япония) в В-режиме с оценкой длины, толщины и ширины правой и левой почек (мм); эхогенности в сравнении с печенью или селезенкой соответственно, а также формы, контуров и адекватности чашечно-лоханочной системы. Для визуализации

внутрипочечных сосудов было использовано цветное доплеровское картирование (ЦДК). УЗИ почек проводилось с использованием полипозиционных доступов, начиная с трансабдоминального, используя продольные, поперечные и косые срезы в положении пациента лежа на правом или левом боку соответственно.

Для изображения интравенальных сосудов почки в режимах ЦДК проводилась качественная оценка кровотока почек по продольной оси. Для оценки васкуляризации паренхимы почек, по данным ЦДК, у пациентов с СД II типа в исследовании применялась 5-балльная шкала М. Bertolotto, усовершенствованная А. В. Борсуковым и соавт. [9].

Следующим этапом являлось проведение КУУЗИ почек у пациентов исследуемой группы. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование выполнялось на УЗ-аппарате Hitachi Preirus (Hitachi Medical Corporation, Япония) в режиме с низкочастотным механическим индексом 0,06 и конвексным датчиком 3–6 МГц. Для проведения настоящего исследования использовался эхоконтрастный препарат SonoVue (Bracco Swiss, Швейцария) в дозировках, индивидуальных для каждого пациента [5, 6, 7, 10, 11], в соответствии с европейскими рекомендациями для клинической практики по контрастно-усиленному ультразвуковому исследованию [12].

При проведении исследования оценивались качественные и количественные параметры. При оценке качественных параметров оценивали однородность (неоднородность) контрастирования, симметричность накопления эхоконтрастного препарата в корковом и мозговом слоях, однородность (неоднородность) вымывания эхоконтрастного препарата и симметричность (асимметричность) вымывания контрастного препарата. Преимуществом данной методики является возможность автоматической записи исследования с последующей обработкой полученных данных. В последующем оценивались количественные показатели КУУЗИ путем построения кривых «интенсивность – время для оценки накопления (wash-in) / вымывания контрастного препарата (wash-out)». Были проанализированы кортико-медуллярная (от 8–14 до 40 с) и паренхиматозная (от 40–45 до 300 с) фазы контрастирования при исследовании почек.

При проведении количественной оценки КУУЗИ использовались параметры, аналогичные параметрам ДНС (ТТР – время максимального накопления контрастного препарата, с; НТWo – время полувыведения контрастного препарата, с).

При проведении динамической нефросцинтиграфии почек имеется возможность определить начальные изменения функции почек [3, 8]. Патологическая возможность проведения расчетов ДНС в виде виртуальной методики путем пересчета показателей КУУЗИ, которые, в свою очередь, являются аналогичными. Это следующие показатели ДНС: качественные (амплитуда кривых «активность – время», определения хода кривых) и количественные показатели (T_{MAX} – время максимального накопления РФП, мин; $T_{1/2}$ – период полувыведения РФП, мин). Наличие данного фактора побудило создать

новый способ расчета виртуальной динамической нефросцинтиграфии (решение о выдаче патента на изобретение № 2021115006/14(031786) от 25.05.2021).

Суммарная сцинтиграмма позволяет отражать перфузию почек во время всего исследования. При ДНС этим показателям соответствуют показатели КУУЗИ: качественные (однородность контрастирования, симметричность накопления контрастного препарата, однородность выведения контрастного препарата, симметричность выведения контрастного препарата) и количественные (ТТР – время максимального накопления контрастного препарата, с; НТWo – время полувыведения контрастного препарата, с).

Особенностью КУУЗИ является то, что возможно при одном исследовании оценить одну почку. Если клинические данные требуют исследовать вторую почку, то КУУЗИ проводится через 10 минут после первого. Период в 10 минут между исследованиями требуется для нового введения ультразвукового контрастного препарата из флакона. Поскольку эхоконтрастный препарат не является нефротоксичным, а сам метод не является ионизирующим, его можно использовать многократно как для динамики, так и визуализации других органов. В нашем случае наличие в диагнозе сахарного диабета II типа дает возможность заявить о двустороннем синхронном нарушении почек. Если при проведении УЗИ почек не выявлено асимметричных изменений, то проводят КУУЗИ одной почки, чаще правой из-за ее лучшей визуализации.

Сущность способа основывается на том, что осуществляют расчет виртуальной динамической нефросцинтиграфии почек, заключающийся в том, что проводят контрастно-усиленное ультразвуковое исследование почек с расчетом количественных показателей, аналогичных показателям динамической нефросцинтиграфии, затем проводят перерасчет каждого показателя контрастно-усиленного ультразвукового исследования с корректирующими коэффициентами по формуле, где: А – показатель контрастно-усиленного ультразвукового исследования; В – корректирующий коэффициент, рассчитанный по принципам доказательной медицины на основании проведения ДНС и КУУЗИ в один день статистически на достоверном количестве пациентов ($n = 32$). Этическое разрешение было получено (заседание научного этического комитета при ОГБУЗ «Клиническая городская больница № 1 г. Смоленска от 24.07.2020). Полученные показатели перемножают ($A \times B$) и получают В – виртуальный показатель динамической нефросцинтиграфии для получения T_{max} ДНС коррелирующий коэффициент $B = 0,3$; для показателя $T_{1/2}$ ДНС коррелирующий коэффициент $B = 0,2$. Таким образом, в результате вычисления заданных количественных параметров возможно получить все требуемые для последующего врачебного заключения количественные показатели ДНС.

При проведении количественного анализа КУУЗИ правой почки значения первой точки выявляем в срединном сегменте подкапсульно в корковом веществе, а второй точки – в корковом веществе на уровне дуговых артерий

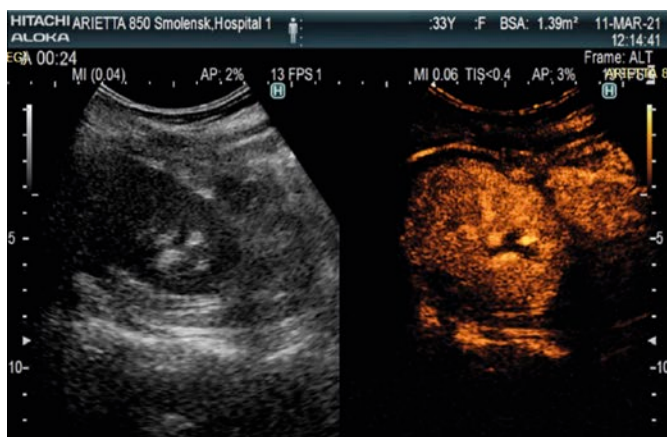


Рисунок 1 А. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование правой почки у пациента Н. 67 лет с диабетической нефропатией, ХБП, стадия III б, артериальная фаза – 24 с.

Способ осуществляется следующим образом: при ультразвуковом исследовании в В-режиме находят интересующую почку с прицельным исследованием мозгового и коркового вещества почки (рис. 1 А). При получении устойчивой УЗ-картины правой или левой почки переходят в режим контрастно-усиленного ультразвукового исследования. Для проведения КУУЗИ используют контрастный препарат SonoVue (Bracco), представляющий собой лиофилизированный порошок гексафторида серы, 2,5 мг которого растворяют в 5 мл растворителя в виде 0,9%-ного раствора натрия хлорида. Свежеприготовленный эхоконтрастный раствор вводят внутривенно струйно через периферическую (локтевую) вену, используя для введения двухпортовый периферический венозный катетер G20 (диаметр катетера 0,2 мм), затем через этот же двухпортовый периферический венозный катетер G20 внутривенно (локтевая вена) вводят 10 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида для усиления эффекта болюсного введения контрастного препарата. Технической особенностью ультразвукового исследования является использование одного датчика для одного органа исследования при проведении контрастно-усиленного ультразвукового исследования, что отрицает возможность одновременно

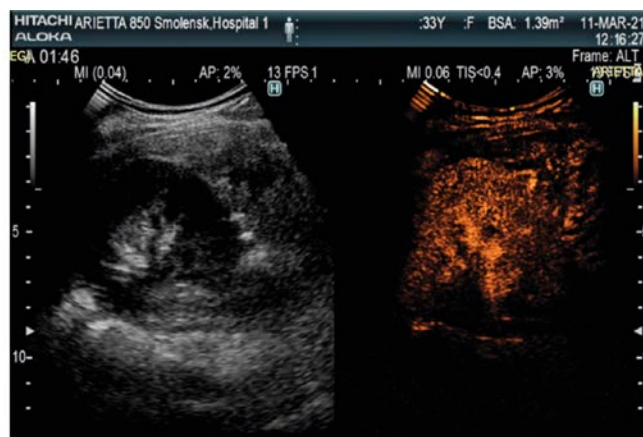


Рисунок 1 Б. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование правой почки у пациента Н. 67 лет с диабетической нефропатией, ХБП, стадия III б. венозная фаза – 1 мин 46 с.

исследовать несколько органов. При проявлении контраста в артериях периферических участков исследуемого органа выбирают зону, которую врач-оператор видит первоначально (*рис. 1 Б*). На *рисунке 1 Б* отмечены зоны с наличием ультразвукового контрастного препарата в проекции дуговых и междольковых артерий паренхиматозного слоя почки. Всю последовательность данного процесса записывают в память УЗ-аппарата в виде видеопетли с момента введения ультразвукового контрастного препарата пациенту до окончания исследования. Процесс эхоконтрастирования венозной фазы продолжают по стандартной методике. По окончании процесса КУУЗИ двухпортовый периферический венозный катетер G20 удаляется [7].

После окончания манипуляции проводят анализ видеопетель, на основании которых оценивают количественные параметры КУУЗИ, в частности, аналогичные показателям динамической нефросцинтиграфии, затем проводят перерасчет каждого показателя контрастно-усиленного ультразвукового исследования с корректирующими коэффициентами по формуле, где: A – показатель контрастно-усиленного ультразвукового исследования, B – корректирующий коэффициент, рассчитанный эмпи-

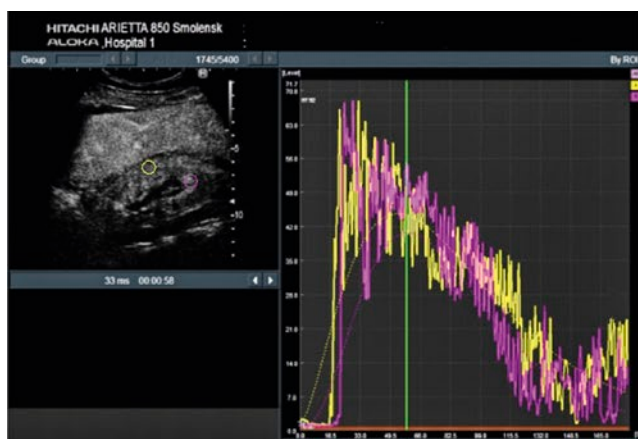


Рисунок 2 А. График «интенсивность – время» при проведении контрастно-усиленного ультразвукового исследования правой почки у пациента К. 63 лет с диабетической нефропатией, ХБП, стадия III б.

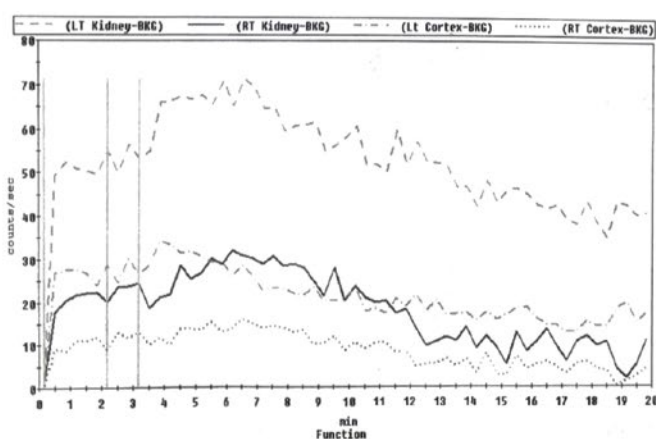


Рисунок 2 Б. График «интенсивность – время» при проведении динамической нефросцинтиграфии. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование правой почки пациента К. 63 лет с диабетической нефропатией. ХБП, стадия III б.

Таблица 1
Распределение пациентов двух групп по полу, возрасту, СКФ

Группы	Всего		Мужчин		Женщин		СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M ± SD)	Средний возраст, лет (M ± SD)
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент		
1-я	16	50,0	9	28,1	7	21,9	91,0 ± 4,7	45,0 ± 1,5
2-я	16	50,0	5	15,6	11	34,4	46,0 ± 5,2	43,0 ± 1,2
Всего	32	100,0	14	43,7	18	56,3		43,0 ± 1,3

Примечание: M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение.

рически по принципам доказательной медицины, перемножают данные показатели ($A \times B$) и получают B – виртуальный показатель динамической нефросцинтиграфии. Для получения $T_{\max}$ ДНС коррелирующий коэффициент $B = 0,3$; для показателя T1/2 ДНС коррелирующий коэффициент $B = 0,2$.

Завершающим этапом было проведение всем пациентам динамической нефросцинтиграфии в качестве референтного метода.

Результаты и обсуждения

В ходе проведенного исследования были обследованы пациенты ($n = 32$) с клиническим диагнозом «сахарный диабет II типа» различной степени тяжести. Все пациенты были разделены на две группы по 16 человек в каждой в зависимости от результатов скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Результаты распределения отражаются в *таблице 1*.

При интерпретации количественных результатов КУУЗИ в 1-й и 2-й группах пациентов, а именно показателей ТТР – время максимального накопления контрастного препарата (с) и НТWo – время полувыведения контрастного препарата (с) были получены значения, представленные в *таблице 2*.

При проведении виртуальной динамической нефросцинтиграфии, по данным количественных параметров КУУЗИ почек, в 1-й и 2-й группах пациентов были получены следующие параметры, представленные в *таблице 2*.

Количественные параметры как контрастно-усиленного ультразвукового исследования, так и динамической нефросцинтиграфии являются объективными показателями нарушения функции исследуемой почки. Как показано в *таблице 2*, время максимального накопления контрастного препарата в 1-й группе (пациенты с СД II типа и СКФ более 60 мл/мин/1,73 м²) количественно меньше, чем во 2-й (пациенты с СД II типа и СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м²). В свою очередь, время полувыведения контрастного препарата в 1-й и 2-й группах существенно не изменяется. Это может объясняться задержкой контрастного препарата в склерозированных интрааренальных кровеносных сосудах исследуемой почки, а также эндотелиальной дисфункцией за счет системного действия сахарного диабета II типа на организм в целом и на почки в частности.

При проведении виртуальной динамической нефросцинтиграфии у пациентов 1-й и 2-й групп получены результаты, коррелирующие с референтным методом – динамической нефросцинтиграфией. Все результаты были подтверждены клинико-лабораторными данными при интерпретации лечащим врачом.

Поскольку в настоящее время присутствует тенденция к низкой комплаентности пациента на проведение инвазивных вмешательств, зачастую биопсию почек провести невозможно. Для динамического контроля функциональной пригодности почек используется ионизирующий метод – динамическая нефросцинтиграфия, способная справиться с поставленной задачей.

Ввиду повышенного фона лучевой нагрузки на пациентов в клинической практике необходим альтернативный метод, способный работать в комплексном подходе с другими методиками, являясь частью диагностического алгоритма обследования пациентов с диффузной патологией почек.

Выводы

Таким образом, предполагаемый способ расчета виртуальной динамической нефросцинтиграфии при выполнении контрастно-усиленного ультразвукового исследования почек позволяет получить все требуемые для последующего врачебные заключения количественные показатели динамической нефросцинтиграфии, а также возможность динамического наблюдения за течением заболевания без применения ионизирующих методов исследования.

Список литературы / References

1. International Diabetes Federation, 2019. URL: <https://www.idf.org>
2. Практические рекомендации KDIGO по диагностике, профилактике и лечению минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (ХБП-МKN). Краткое изложение рекомендаций. Нефрология 2011; 15 (1): 88–95. Practical recommendations of KDIGO for diagnosis, prevention and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease (CKD-MCD). Summary of recommendations. Nephrology 2011; 15 (1): 88–95. (In Russ.)
3. Сергиенко В. Б. [и др.] Методические рекомендации. Перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда. Кардиологический вестник. 2015. Т. 10. № 2. С. 6–21. Sergienko V. B. [et al.] Methodological recommendations. Perfusion scintigraphy and myocardial SPECT. Cardiological Bulletin. 2015. V. 10. No. 2. P. 6–21. (In Russ.)
4. James A. Sheiman. Патолофизиология почки. Пер. с англ. – М.: Издательство БИНОМ, С. 2019–192. James A. Sheiman. Pathophysiology of the Kidney. Transl. from English – M.: Publishing House BINOM, P. 2019–192. (In Russ.)
5. Ультразвуковое исследование с применением контрастных препаратов. От простого к сложному. Под общ. ред. А. Н. Сенча. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. 296.: ил. ISBN 987-5-00030-862-2.

Таблица 2
Распределение количественных параметров КУУЗИ почек и показателей динамической нефросцинтиграфии

Группы пациентов	ТТР, с (M ± SD)	НТWo, с (M ± SD)	Виртуальная ДНС		ДНС	
			$T_{\max}$, мин. (M ± SD)	T1/2, мин. (M ± SD)	$T_{\max}$, мин. (M ± SD)	T1/2, мин. (M ± SD)
1-я (n = 16)	25,5 ± 4,2	93,2 ± 5,7	7,6 ± 14,3	17,6 ± 21,4	6,9 ± 3,1	24,7 ± 2,5
2-я (n = 16)	29,3 ± 5,1	91,4 ± 6,2	12 ± 16,7	18 ± 19,5	14,7 ± 4,4	26,3 ± 4,8

- Ultrasound examination using contrast agents. From simple to complex. Under total. Ed. A. N. Sencha. M.: MEDpress-inform, 2021. 296.: ill. ISBN 987-5-00030-862-2. (In Russ.)
- Claudon M., Dietrich C. F., Choi B. I., Cosgrove D. O., Kudo M., Nolsoe C. P., Piscaglia F., Wilson S. R., Barr R. G., Chammas M. C., Chaubal N. G., Chen M. H., Clevert D. A., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J. B., Gibson R. N., Goldberg B. B., Lassau N., Leen E. L., Mattrey R. F., Moriarty F., Solbiati L., Weskott H. P., Xu H. X. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med.* 2013. V. 34. No. 1. P. 11–29. DOI: 10.1055/s-0032-1325499.
 - Weskott H.-P. Контрастная сонография. 1-е изд. Бремен: UNI-MED, 2014. 284 с. Weskott H.-P. Contrast sonography. 1st ed. Bremen: UNI-MED, 2014. 284 p. (In Russ.)
 - Лешманов Ю. Б., Чернов В. И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике под ред. Ю. Б. Лешманова, В. И. Чернова. Ю. Б. Лешманов, В. И. Чернов. Томск.: STT, 2010. 418 с. Lishmanov Yu. B., Chernov V. I. National Guidelines for radionuclide diagnostics, edited by Yu. B. Lishmanov, V. I. Chernov. Yu. B. Lishmanov, V. I. Chernov, Tomsk.: STT, 2010. P. 418. (In Russ.)
 - Bertolotto M. Color Doppler sonographic appearance of renal perforating vessels in subjects with normal and impaired renal function. M. Bertolotto, E. Quai, G. Galli et al. *Journal of Clinical Ultrasound.* 2000. Vol. 28, No. 6. P. 267–276.
 - Sidhu P. S., Cantisani V., Dietrich C. F., Gilja O. H., Saffari A., Bartels E. et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version). *Ultraschall Med.* 2018; 39 (2): e2–e44. DOI: 10.1055/a-0586-1107.
 - Westwood M., Joore M., Grutters J., Redekop K., Armstrong N., Lee K. et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulfur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterization of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2013; 17 (16): 1–243. DOI: 10.3310/hta17160.
 - Claudon M., Dietrich C. F., Choi B. I., Cosgrove D. O., Kudo M., Nolsoe C. P. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med.* 2013; 34 (1): 11–29. DOI: 10.1055/s-0032-1325499.
 - Приказ «Об упорядочении использования радиоизотопной продукции в учреждениях здравоохранения» от 23 апреля 1999 года № 144. URL: <http://docs.cntd.ru/document/901733724> Order on the Regulation of the Use of Radioisotope Products in Healthcare institutions of April 23, 1999, No. 144. URL: <http://docs.cntd.ru/document/901733724> (In Russ.)
 - Борсуков А. В. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование печени: эволюция оценок мировых экспертов с 2012 по 2020 г. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021; 4 (1): 20–30. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-20-30. Borsukov A. V. Contrast-enhanced ultrasound of the liver: the evolution of world experts' assessments from 2012 to 2020. *Oncological journal: radiation diagnostics, radiation therapy.* 2021; 4 (1): 20–30. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-20-30. (In Russ.)

Статья поступила / Received: 20.05.22
Получена после рецензирования / Revised: 02.06.22
Принята в печать / Accepted: 12.06.22

Сведения об авторах

Борсуков Алексей Васильевич, д.м.н., проф., директор лаборатории. E-mail: bor55@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4047-7252

Горбатенко Ольга Александровна, аспирант лаборатории. E-mail: o.gorbatenkon@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8820-7713

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

Автор для переписки: Горбатенко Ольга Александровна. E-mail: olya.gorbatenkon@mail.ru

About authors

Borsukov Alexey V., DM Sci (habil.), professor, head of fundamental research laboratory 'Diagnostic researches and minimally invasive technologies'. E-mail: bor55@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4047-7252

Gorbatenkon Olga A., post-graduate student of fundamental research laboratory 'Diagnostic researches and minimally invasive technologies'. E-mail: o.gorbatenkon@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8820-7713

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Corresponding author: Gorbatenkon Olga A. E-mail: olya.gorbatenkon@mail.ru

Для цитирования: Борсуков А. В., Горбатенко О. А. Возможности применения контрастно-усиленного ультразвукового исследования в формировании протокола виртуальной динамической нефросцинтиграфии у пациентов с сахарным диабетом II типа. *Медицинский алфавит.* 2022; (13): 32–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-32-37>

For citation: Borsukov A. V., Gorbatenkon O. A. Possibilities of using contrast-enhanced ultrasound in formation of virtual dynamic nephrosцинтиграфия protocol in patients with type II diabetes mellitus. *Medical alphabet.* 2022; (13):32–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-32-37>

Диагностика новообразований ЦНС и головного мозга на ПЭТ/КТ с 18F-ФЭТ теперь в Воронеже

В июне 2022 года в Межрегиональном медицинском центре ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний (г. Воронеж), входящем в Группу компаний «Медскан», начал успешно применяться новый радиофармпрепарат фторэтилтирозин (18F-ФЭТ) для позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Нарботка радионуклида 18F и синтез радиофармпрепарата осуществляются на базе собственного циклотронно-радиохимического комплекса.

ПЭТ/КТ с 18F-ФЭТ эффективна в диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований центральной нервной системы, в том числе головного мозга. Накопление 18F-ФЭТ в организме человека отражает уровень активности транспорта аминокислот в клетках и предопределяет высокую диагностическую точность

и специфичность в определении объема новообразования и достоверной оценке его границ при планировании как хирургического, так и лучевого лечения. Благодаря длительному периоду полураспада радионуклида 18F (109 минут) возможно проведение сложных двухэтапных ПЭТ/КТ исследований.

Внедрению ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратом 18F-ФЭТ предшествовали масштабная модернизация технологического оборудования нашего центра, а также обучение специалистов на базе ведущих московских медицинских организаций.

Новый метод позволяет значительно повысить уровень ПЭТ/КТ-диагностики новообразований центральной нервной системы. Врачи-онкологи и нейрохирурги получили возможность более точно диагностировать, планировать своевременное лечение, а также осуществлять контроль в процессе и после завершения лечения.

Проведение ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратом 18F-ФЭТ в нашем центре возможно как в рамках реализации программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, так и на платной основе.

Н. И. Чевардов, медицинский директор ООО «ММЦРДиЛОЗ», отмечает: «Мы активно развиваем направление ядерной медицины в нашем центре и рады, что теперь ПЭТ/КТ-диагностика новообразований центральной нервной системы с радиофармпрепаратом 18F-ФЭТ стала более доступной для врачей и пациентов Центрального и Южного федеральных округов. До этого ближайшим местом, где пациенты могли сделать подобное исследование, являлась Москва».

Источник: <https://onco36.ru/>



У ЮБИЛЕЙНЫЙ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ
ОНКОЛОГИИ И РАДИОТЕРАПИИ

19-23 сентября 2022 года, Москва



МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Центр Международной Торговли
г. Москва, Краснопресненская наб., 12

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:



Каракулина Екатерина Валерьевна

Директор Департамента организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела Министерства здравоохранения Российской Федерации



Каприн Андрей Дмитриевич

Президент Ассоциации онкологов России, главный внештатный специалист-онколог Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор



Стилиди Иван Сократович

Главный внештатный специалист онколог Минздрава России, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ:



Самсонов Юрий Владимирович

Заведующий отделом координации медицинской помощи Центра координации деятельности учреждений регионов Российской Федерации в области радиологии и онкологии ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ведущий научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, исполнительный директор Ассоциации Организаторов здравоохранения в онкологии, врач онколог-уролог, к.м.н.



Доможирова Алла Сергеевна

Член правления АОР, Председатель Комитета АОР по стадированию ЗНО, научный координатор научно-практических мероприятий АОР, Учёный секретарь ГБУЗ НПКЦ ДИТ ДЗМ, д.м.н. и др.

ТЕМАТИКИ:

- Организация онкологической помощи населению и ее Правовые аспекты
- Медицинская визуализация
- Клинические исследования в онкологии
- Опухоли массовых локализаций (Торакальная онкология, Онкогинекология, Онкомамология, Онкоурология, Абдоминальная онкология и Онкопроктология)
- Опухоли редких локализаций (Опухоли костей, мягких тканей, головы и шеи, Нейроонкология, Меланома)
- Эндоскопические методики в онкологии
- Лучевая терапия в онкологии
- Ядерная медицина
- Брахитерапия и Интервенционная радиология
- Противоопухолевая лекарственная терапия
- Паллиативное лечение и Реабилитация

ЧТО ТАКОЕ FOR LIFE?

- Главное ежегодное онкологическое мероприятие страны
- Первая в России конгрессная площадка мирового уровня, которая сертифицирована по стандартам Международной Ассоциации Конгрессов (AIPC)
- 8 конгрессов, 13 секций и 29 тематических мероприятий, посвящённых всем аспектам онкологии
- 5 дней дискуссий, посвящённых ключевым направлениям профилактики, диагностики, лечения и реабилитации онкологических пациентов
- Знания международного масштаба
- Участие ведущих российских и зарубежных представителей онкологической службы
- Возможность принять участие в научной программе с помощью подачи аннотаций, тезисов и электронных постерных докладов
- Ответы на актуальные вопросы и разборы клинических случаев

ОРГАНИЗАТОРЫ



Ассоциация
Онкологов
России



СТО
КОНГРЕСС
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ
ОРГАНИЗАТОР



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



НМИ
ОНКОЛОГИИ
ТОМСКОГО НМИЦ



МОСКОВСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР



НМИЦ
ОНКОЛОГИИ
ИМ. Н.Н. БЛОХИНА



НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ



ГОРОДСКАЯ
БОЛЬНИЦА
ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №1



forum-forlife.ru

Эпидемиологическая характеристика заболеваемости злокачественными новообразованиями в Сибирском федеральном округе в 2008–2019 годах

Н. Г. Ширлина, В. Л. Стасенко, О. В. Плотникова, И. А. Сохошко

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Сибирского федерального округа (СФО).

Материалы и методы. В настоящей работе по материалам статистических отчетов (форма № 7) органов здравоохранения субъектов Сибирского федерального округа (СФО) и Российской Федерации проведен эпидемиологический анализ и дана оценка эпидемиологических проявлений заболеваемости (инцидентности) населения злокачественными новообразованиями (ЗНО) с 2008 по 2019 год.

Результаты. За период наблюдения в популяции, проживающей на территориях СФО, выявлена тенденция к увеличению инцидентности ЗНО ($T_{пр.} = 1,4\%$ при среднефедеративном показателе $1,1\%$). Наибольший прирост интенсивных показателей инцидентности ЗНО наблюдался в Республике Тыва и Красноярском крае ($2,4$ и $2,2\%$ соответственно). Среди мужского населения СФО наибольший прирост интенсивных показателей наблюдался в Красноярском крае и Республике Хакасия ($2,2$ и $2,1\%$ соответственно). Наибольший темп прироста заболеваемости женщин отмечался в Республике Тыва ($3,3\%$). Несмотря на очевидную актуальность, эпидемиология и причины развития ЗНО в СФО изучены недостаточно, что требует научного обоснования и совершенствования подходов к первичной профилактике с учетом региональных особенностей.

Заключение. В целом в субъектах СФО с 2008 по 2019 год выявлена ситуация, аналогичная мировой тенденции, характеризующаяся увеличением заболеваемости населения ЗНО, что является отражением недостаточного внимания к первичной профилактике онкопатологии, особенностей социально-экономической ситуации в Российской Федерации, а также отсутствия должной санитарно-просветительной работы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: злокачественные новообразования, заболеваемость, инцидентность, Сибирский федеральный округ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epidemiological characteristics of incidence of malignant neoplasms in Siberian Federal District for 2008–2019

N. G. Shilina, V. L. Stasenko, O. V. Plotnikova, I. A. Sokhoshko

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

The purpose of this study. To assess the dynamics of the incidence of malignant neoplasms in the population of the Siberian Federal District.

Materials and methods. In this work, based on the materials of statistical reports (the Form No. 7) of the health authorities of the subjects of the Siberian Federal District and the Russian Federation, an epidemiological analysis was carried out and an assessment of the epidemiological manifestations of morbidity (incidence) of the population with malignant neoplasms for the period from 2008 to 2019 was given.

Results. During the observation period in the population living in the territories of the Siberian Federal District, there was a tendency to increase the incidence of malignant neoplasms ($T_{пр.} = 1.4\%$, with an average federal indicator of 1.1%). The largest increase in intensive indicators of malignant neoplasms incidents was observed in the Republic of Tyva and the Krasnoyarsk Territory (2.4% and 2.2% , respectively). Among the male population of the Siberian Federal District, the largest increase in intensive indicators was observed in the Krasnoyarsk Territory and the Republic of Khakassia (2.2% and 2.1% , respectively). The highest rate of increase in the incidence of women was observed in the Republic of Tyva (3.3%). Despite the obvious relevance, the epidemiology and causes of the development of malignant neoplasms in the Siberian Federal District have not been studied enough, which requires scientific justification and improvement of approaches to primary prevention, taking into account regional peculiarities.

Conclusion. In general, in the subjects of the Siberian Federal District from 2008 to 2019, a situation similar to the global trend was revealed, characterized by an increase in the incidence of the population of malignant neoplasms, which is a reflection of insufficient attention to the primary prevention of malignant neoplasms, the peculiarities of the socio-economic situation in the Russian Federation, as well as the lack of proper sanitary and educational work.

KEY WORDS: malignant neoplasms, morbidity, incidence, Siberian Federal District.

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

Введение

Рак – одна из ведущих причин смерти в мире, от которой каждый год в мире погибает порядка 10 миллионов человек. В Российской Федерации ежегодно погибает

от злокачественных новообразований около 300 тысяч человек. Смертность от онкологических заболеваний в нашей стране стабильно занимает после сердечно-со-

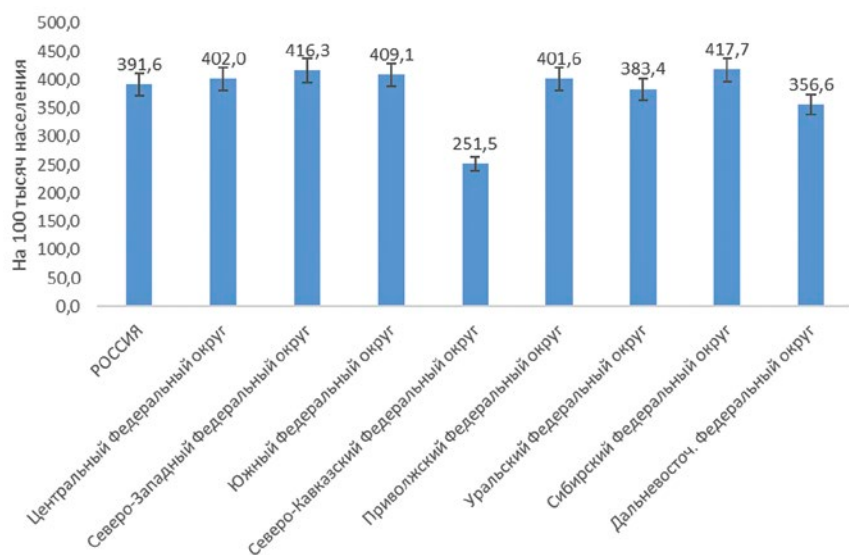


Рисунок 1. Показатели заболеваемости населения федеральных округов России злокачественными новообразованиями в 2008–2019 годах (на 100 тысяч человек; 95%-ный ДИ).

судистых второе место – около 16,0%. Первичная инвалидность по онкологическому заболеванию составляет 20,6% среди причин инвалидности и занимает второе место после заболеваний системы кровообращения (40,1%). Ежегодный экономический ущерб от онкологических заболеваний для бюджета России составляет более 90 миллиардов рублей [1, 2, 3].

Одной из задач по сокращению смертности населения, представленных в «Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г.», является «сокращение уровня смертности от онкологических заболеваний за счет внедрения программ профилактики, а также за счет скрининговых программ раннего выявления онкологических заболеваний».

Тенденция к росту уровня первичной заболеваемости взрослого населения по классу злокачественных новообразований в СФО неразрывно связана с улучшением их выявляемости как во время профилактических осмотров, так и при проведении скрининговых обследований [1, 2].

По данным исследований, ведущими локализациями в общей (оба пола) структуре заболеваемости ЗНО населения СФО в 2018 году являлись: кожа (11,9%, с меланомой – 13,4%), трахея, бронхи, легкое (11,6%), молочная железа (10,9%), предстательная железа (7,0%), ободочная кишка (6,1%), желудок (5,9%), прямая кишка, ректосигмоидное соединение и анус (4,6%), лимфатическая и кроветворная ткань (4,5%). В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения региона преобладали опухоли трахеи, бронхов, легкого (19,5%), предстательной железы (14,5%), кожи (9,2%, с меланомой – 10,5%), желудка (7,4%), ободочной кишки (5,6%), почек (5,1%), прямой кишки (4,8%), лимфатической и кроветворной ткани (4,8%). У женщин значимый удельный вес имели новообразования молочной железы (20,4%), кожи (14,1%, с меланомой – 15,9%), тела матки (6,8%), ободочной кишки (6,5%), шейки матки (6,3%), трахеи, бронхов, легкого (4,7%), желудка (4,6%) и прямой кишки (4,4%) [1, 2].

Рост показателей онкологической заболеваемости населения в Российской Федерации является отражением недостаточного внимания к первичной профилактике онкопатологии, особенностей социально-экономической ситуации, отсутствия должной просветительной работы [1, 4].

Цель настоящего исследования: оценка основных эпидемиологических проявлений заболеваемости населения субъектов территорий, входящих в Сибирский федеральный округ, злокачественными новообразованиями в 2008–2019 годах.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных статистических отчетов (форма № 7) органов здравоохранения территорий, входящих в состав Сибирского федерального округа, а также данных Федеральной службы государственной статистики РФ о численности и половозрастном составе населения в 2008–2019 годах. К таким территориям всего были отнесены 10 субъектов: Алтайский и Красноярский края; Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская, Томская области; Республики Алтай, Тыва, Хакасия.

Показатели заболеваемости населения ЗНО (на 100 тысяч человек) по территориям СФО рассчитывались с использованием метода прямой стандартизации относительно мирового стандарта. Определялись границы 95%-ного доверительного интервала. Корреляционный анализ по Спирмену был применен для изучения статистической связи между двумя переменными, измеряемыми в ранговой шкале. Оценка статистической достоверности корреляционной связи проводилась по F-критерию Фишера. Проверка статистических гипотез проводилась с заданным критическим уровнем значимости, равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Среди всех федеральных округов РФ Сибирский ФО имел наибольший показатель заболеваемости населения ЗНО за изученный период – 417,7⁰/₁₀₀₀ [95% ДИ: 396,8–438,6] со среднегодовым темпом прироста 2,8% (рис. 1).

По данным статистических отчетов за 2019 год, в СФО было выявлено 81 276 новых случаев злокачественных новообразований, что в 1,23 раза больше по сравнению с 2008 годом (66 248 случаев) и соответствует общей тенденции к увеличению заболеваемости населения ЗНО по РФ. Так, в 2008 году в нашей стране было зарегистрировано 490 734 новых случая данной пато-

Таблица
Динамика заболеваемости населения территорий, входящих в состав Сибирского федерального округа, и Российской Федерации злокачественными новообразованиями в 2008–2019 годах (на 100 тыс. человек, оба пола, грубые показатели: 95%-ный ДИ)

Территория	Алтайский край	Красноярский край	Иркутская область	Кемеровская область	Новосибирская область	Омская область	Томская область	Республика Алтай	Республика Тыва	Республика Хакасия	СФО	РФ
Год												
2008	397,9 (378,0–417,8)	309,6 (294,1–325,1)	359,3 (341,3–377,3)	320,5 (304,5–336,5)	412,6 (392,0–433,2)	342,7 (325,6–359,8)	360,9 (342,9–378,9)	220,2 (209,2–231,2)	155,7 (147,9–163,5)	292,8 (278,2–307,4)	338,9 (321,9–355,8)	345,7 (328,4–362,9)
2009	410,3 (389,8–430,8)	314,0 (298,3–329,7)	372,7 (354,1–391,3)	342,6 (325,5–359,7)	424,2 (403,0–445,4)	375,5 (356,7–394,3)	371,2 (352,6–389,8)	240,5 (228,5–252,5)	155,0 (147,3–162,8)	297,1 (282,2–311,9)	363,7 (345,5–381,9)	355,8 (338,0–373,6)
2010	409,8 (389,3–430,3)	317,0 (301,2–332,9)	383,4 (364,2–402,6)	339,7 (322,7–356,7)	429,5 (408,0–451,0)	388,5 (369,1–407,9)	394,9 (375,2–414,6)	222,1 (210,9–233,2)	162,4 (154,3–170,5)	313,6 (297,9–329,3)	369,3 (350,8–387,8)	364,2 (346,0–382,4)
2011	443,4 (421,2–465,6)	341,3 (324,2–358,4)	410,3 (389,8–430,8)	361,2 (343,1–379,3)	427,2 (405,8–448,6)	407,1 (386,7–427,5)	384,4 (365,2–403,6)	242,0 (229,9–254,1)	170,7 (162,2–179,2)	337,5 (320,6–354,4)	387,8 (368,4–407,2)	365,4 (347,1–383,7)
2012	458,5 (435,6–481,4)	350,4 (332,9–367,9)	413,6 (392,9–434,3)	350,4 (332,9–367,9)	421,2 (400,1–442,3)	415,7 (394,9–436,5)	435,8 (414,0–457,6)	247,9 (235,5–260,3)	177,2 (168,3–186,1)	357,1 (339,2–374,9)	394,1 (374,4–413,8)	367,3 (348,9–385,7)
2013	459,4 (436,4–482,4)	361,1 (343,0–379,2)	424,6 (403,4–445,8)	337,7 (320,8–354,6)	426,3 (405,0–447,6)	428,7 (407,3–450,1)	386,8 (367,5–406,1)	243,6 (231,4–255,8)	179,0 (170,1–187,9)	367,5 (349,1–385,9)	395,1 (375,3–414,9)	373,4 (354,7–392,1)
2014	481,3 (457,2–505,4)	399,9 (379,9–419,9)	429,9 (408,4–451,4)	355,0 (337,3–372,8)	445,2 (422,9–467,5)	455,4 (432,6–478,2)	428,5 (407,1–449,9)	245,5 (233,2–257,8)	194,1 (184,4–203,8)	378,6 (359,7–397,5)	417,3 (396,4–438,2)	388,0 (368,6–407,4)
2015	508,5 (483,1–533,9)	431,6 (410,0–453,2)	447,6 (425,2–470,0)	364,7 (346,5–382,9)	448,6 (426,2–471,0)	459,8 (436,8–482,8)	433,8 (412,1–455,5)	239,2 (227,2–251,2)	208,5 (198,1–218,9)	391,2 (371,6–410,8)	432,3 (410,7–453,9)	402,6 (382,5–422,7)
2016	494,6 (469,9–519,3)	440,4 (418,4–462,4)	461,3 (438,2–484,4)	381,0 (362,0–400,1)	458,4 (435,5–481,3)	476,7 (452,9–500,5)	444,0 (421,8–466,2)	275,4 (261,6–289,2)	227,4 (216,0–238,8)	409,5 (389,0–429,9)	441,8 (419,7–463,9)	408,6 (388,2–429,0)
2017	518,6 (492,7–544,5)	452,5 (429,9–475,1)	483,1 (458,9–507,3)	390,7 (371,2–410,2)	459,8 (436,8–482,8)	491,1 (466,5–515,7)	462,9 (439,8–486,0)	285,5 (271,2–299,8)	240,5 (228,5–252,5)	413,5 (392,8–434,2)	455,1 (432,3–477,9)	420,3 (399,3–441,3)
2018	532,4 (505,8–559,0)	468,8 (445,4–492,2)	499,8 (474,8–524,8)	393,1 (373,4–412,8)	469,1 (445,6–492,6)	490,6 (466,1–515,1)	471,1 (447,5–494,7)	260,5 (247,5–273,5)	243,0 (230,9–255,2)	429,4 (407,9–450,9)	464,5 (441,3–487,7)	425,5 (404,2–446,8)
2019	530,5 (504,0–557,0)	481,0 (457,0–505,1)	502,7 (477,6–527,8)	410,7 (390,2–431,2)	474,4 (450,7–498,1)	513,1 (487,4–538,8)	496,0 (471,2–520,8)	262,4 (249,3–275,5)	243,9 (231,7–256,1)	418,2 (397,3–439,1)	474,0 (450,3–497,7)	436,3 (414,5–458,1)
За период	470,4 (446,9–493,9)	389,0 (369,6–408,5)	432,4 (410,8–454,0)	362,3 (344,2–380,4)	441,4 (419,3–463,5)	437,1 (415,2–459,0)	422,5 (401,4–443,6)	248,7 (236,3–261,1)	196,4 (186,6–206,2)	367,2 (348,8–385,6)	411,2 (390,6–431,8)	387,8 (368,4–407,2)
Темп прироста за период (%)	1,4	2,2	1,5	0,9	0,6	1,7	1,3	0,9	2,4	1,8	1,4	1,1
p	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

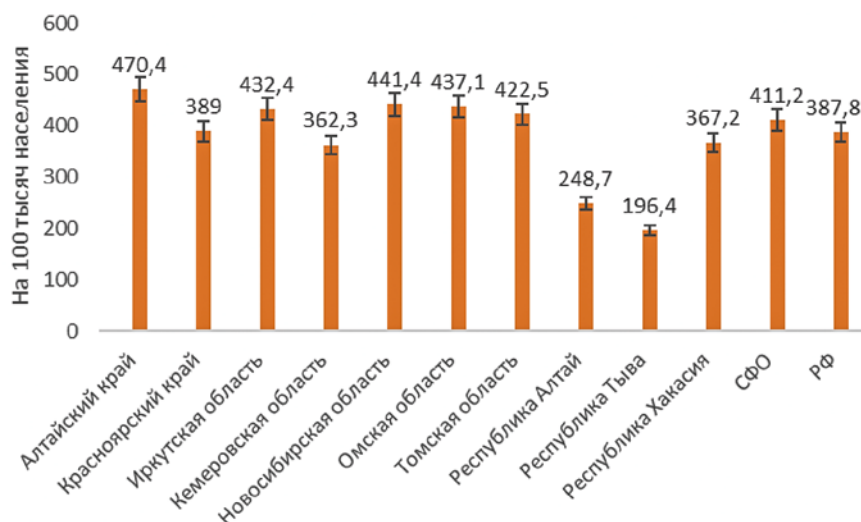


Рисунок 2. Показатели заболеваемости населения злокачественными новообразованиями в субъектах Сибирского федерального округа и Российской Федерации в 2008–2019 годах (на 100 тысяч человек, оба пола, грубые показатели; 95%-ный ДИ).

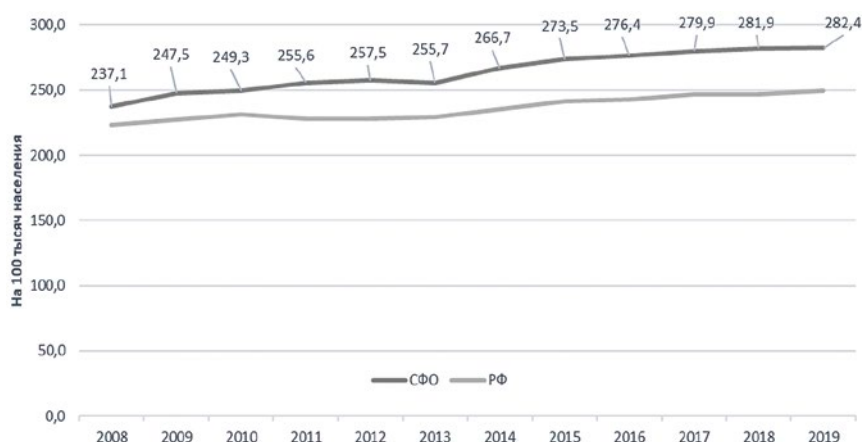


Рисунок 3. Многолетняя динамика стандартизованных показателей заболеваемости населения злокачественными новообразованиями в Российской Федерации и СФО в 2008–2019 годах (на 100 тысяч человек, мировой стандарт).

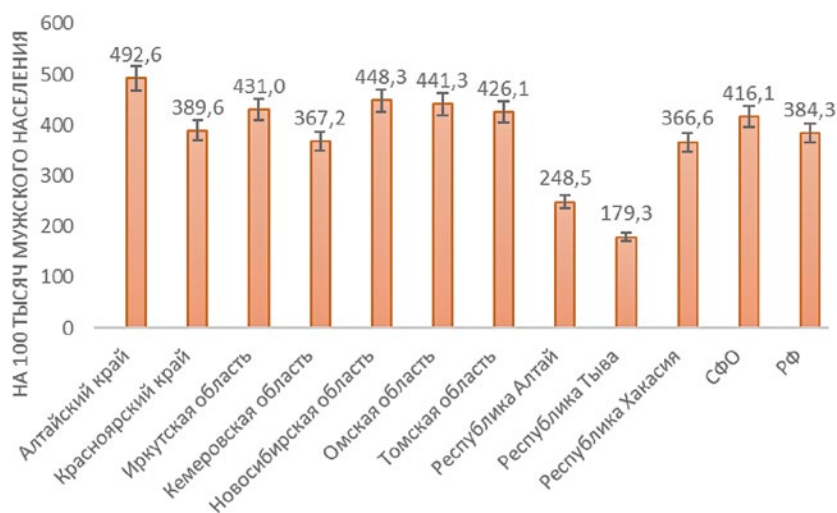


Рисунок 4. Показатели заболеваемости мужской популяции злокачественными новообразованиями в Российской Федерации и СФО в 2008–2019 годах (на 100 тысяч мужского населения; 95%-ный ДИ).

логии, а в 2019 году этот показатель был уже в 1,30 раза больше (640391 случай).

За период наблюдения (2008–2019) в популяции, проживающей в СФО, диагностировано 914709 новых случаев ЗНО с умеренно выраженной тенденцией к увеличению онкологической заболеваемости населения ($T_{пр.} = 1,4\%$ при среднефедеративном показателе 1,1 %, см. табл.).

Стандартизованный показатель заболеваемости населения ЗНО в СФО за 2008–2019 годы составил $263,3\text{‰}_{0000}$ [95 % ДИ: 250,1–276,5] и превысил аналогичный показатель по РФ – $235,7\text{‰}_{0000}$ [95 % ДИ: 223,9–247,5] ($p < 0,001$).

Динамика показателей онкозаболеваемости населения в субъектах СФО и РФ имела однонаправленный характер (рис. 1). Однако темпы изменения заболеваемости населения ЗНО в субъектах СФО были различны. Так, наибольший прирост интенсивных показателей наблюдался в республике Тыва и Красноярском крае (2,4 и 2,2 % соответственно; см. табл.). В свою очередь, в меньшей степени увеличивались показатели инцидентности ЗНО в Новосибирской, Кемеровской областях и Республике Алтай (0,6; 0,9 и 0,9 % соответственно, см. табл.).

С 2008 по 2019 год инцидентность ЗНО в СФО выросла в 1,4 раза в общих (с 338,9 до $474,0\text{‰}_{0000}$) (см. табл., рис. 2) и 1,2 раза – в стандартизованных показателях (с 237,1 до $282,4\text{‰}_{0000}$) (рис. 3). Рост заболеваемости ЗНО в СФО соответствовал аналогичному развитию ситуации в российской популяции ($p = 0,873$; $p < 0,010$).

Среди мужской популяции СФО наибольший прирост интенсивных показателей наблюдался в Красноярском крае и Республике Хакасия (2,2 и 2,1 % соответственно), а чаще всего выявлялись ЗНО на территории Алтайского края (рис. 4). В свою очередь, малые темпы прироста заболеваемости мужского населения ЗНО наблюдались в Новосибирской области и Республике Алтай (0,7 и 0,5 % соответственно).

Аналогичная ситуация складывалась и с заболеваемостью женско-

го населения ЗНО в субъектах СФО. Так, самый высокий показатель был выявлен у жительниц Алтайского края, наименьший – в Республике Тыва, наибольший темп прироста отмечался в Республике Тыва (3,3 %), а наименьший – в Новосибирской области (0,7 %) (рис. 5).

Таким образом, на территории Сибирского федерального округа выявлена ситуация, аналогичная обще-российской и мировой тенденции, характеризующаяся увеличением заболеваемости населения ЗНО, что может быть связано с улучшением выявляемости злокачественных новообразований, значительной интенсивностью воздействия на население причинных факторов, а также значительной распространенностью факторов риска развития онкопатологии. Среди субъектов СФО наблюдалась неоднородная ситуация в распределении показателей заболеваемости населения ЗНО.

Выводы

1. За период наблюдения (2008–2019 годы) в популяции, проживающей в СФО, выявлены высокая инцидентность ЗНО с тенденцией к увеличению показателя ($T_{\text{пр}} = 1,4\%$, при среднефедеративном показателе в 1,1 %).
2. Наибольший темп прироста интенсивных показателей заболеваемости ЗНО наблюдался в Республике Тыва и Красноярском крае (2,4 и 2,2 % соответственно).
3. В СФО показатели инцидентности онкопатологии были выше у мужского и женского населения Алтайского края.

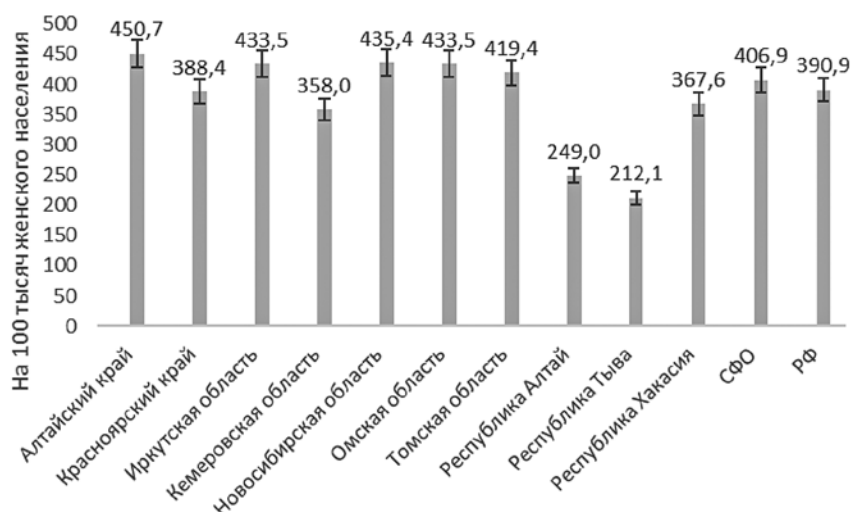


Рисунок 5. Показатели заболеваемости женской популяции злокачественными новообразованиями в Российской Федерации и СФО в 2008–2019 годах (на 100 тысяч женского населения; 95%-ный ДИ).

4. Среди мужского населения СФО наибольший прирост инцидентности онкопатологии наблюдался в Красноярском крае и Республике Хакасия (2,2 и 2,1 % соответственно).
5. Наибольший темп прироста заболеваемости среди женщин отмечался в Республике Тыва (3,3 %).
6. Несмотря на очевидную актуальность, эпидемиология и причины развития ЗНО в СФО изучены недостаточно, что требует научного обоснования и совершенствования подходов к первичной профилактике с учетом региональных особенностей.

Список литературы / References

1. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Одинцова И.Н. Онкологическая заболеваемость в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Сибирский онкологический журнал. 2019. Т. 18 (6). С. 5–11. Zhukova L.D., Choinzonov E.L., Ananina O.A., Odintsova I.N. Cancer incidence in the Siberian and Far Eastern federal districts. Siberian Journal of Oncology. 2019. T. 18 (6). C. 5–11.
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2020. 250 с. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2020. 250 p.
3. Eckert S., Kohler S. Urbanization and health in developing countries: a systematic review. World Health Popul. 2014. Vol. 15 (1) P. 7–20.
4. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC Cancer Base No. 11. Globocan, 2018. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2014. Available at: <http://globocan.iarc.fr> (accessed: 12.12.2021).

Статья поступила / Received: 24.01.22
Получена после рецензирования / Revised: 15.03.22
Принята в печать / Accepted: 12.05.22

Сведения об авторах

Ширлина Наталья Геннадьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии. E-mail: shirlina.n@yandex.ru.
Стасенко В.Л., д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии
Плотникова О.В., д.м.н., доцент, зав. кафедрой гигиены труда, профпатологии
Сохосшко И.А., проф., профессор кафедры гигиены, питания человека

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Автор для переписки: Ширлина Наталья Геннадьевна. E-mail: shirlina.n@yandex.ru

About authors

Shirlina Natalya G., PhD Med, associate professor at Dept of Epidemiology. E-mail: shirlina.n@yandex.ru.
Stasenkov V. L., DM Sci (habil.), professor, head of the Dept of Epidemiology
Plotnikova O. V., DM Sci (habil.), associate professor, head of the Dept of Occupational Health, Occupational Pathology
Sokhosshko I. A., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Hygiene, Human Nutrition

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Corresponding author: Shirlina Natalya G. E-mail: shirlina.n@yandex.ru

Для цитирования: Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Плотникова О.В., Сохосшко И.А. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости злокачественными новообразованиями в Сибирском федеральном округе в 2008–2019 годах. Медицинский алфавит. 2022; (13): 39–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-39-43>

For citation: Shirlina N.G., Stasenkov V.L., Plotnikova O.V., Sokhosshko I.A. Epidemiological characteristics of incidence of malignant neoplasms in Siberian Federal District for 2008–2019. Medical alphabet. 2022; (13):39–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-39-43>

Профилактика и коррекция гипергликемии, возникающей на фоне терапии алпелисибом (взгляд эндокринолога)

И. М. Коваленко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Препарат алпелисиб является современным таргетным препаратом, предназначенным для лечения пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы с мутацией гена PIK3CA. Блокада PI3K позволяет значительно увеличивать выживаемость без прогрессирования, однако сопровождается развитием нежелательных явлений, наиболее частым из которых является гипергликемия. В статье представлены рекомендации по стратификации риска развития гипергликемии на фоне терапии алпелисибом, профилактике и коррекции нарушений углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алпелисиб, гипергликемия, рак молочной железы, PI3K, сахароснижающая терапия, метформин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Prevention and correction of alpelisib-induced hyperglycemia (view of endocrinologist)

I. M. Kovalenko

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Alpelisib is a modern targeted drug for the treatment of patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer with a PIK3CA gene mutation. Blockade of PI3K can significantly increase progression-free survival, however, it is accompanied by adverse events, the most common of which is hyperglycemia. The article presents recommendations for risk estimation, prevention and correction of alpelisib-induced hyperglycemia.

KEY WORDS: alpelisib, hyperglycemia, breast cancer, PI3K, hypoglycemic therapy, metformin.

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

На момент диагностики рака молочной железы (РМЖ) Отдаленные метастазы выявляются менее чем в 10% случаев [1]. Несмотря на это, распространенный РМЖ остается одной из ведущих причин смертности от рака среди женщин. Наиболее частым типом РМЖ являются гормонозависимые HER2-отрицательные (HR+ HER2-) опухоли, в 25–40% которых обнаруживаются активирующие мутации в онкогене *PIK3CA*, кодирующем α-изоформу фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Данный вид мутации ассоциируется с неблагоприятным течением метастатического РМЖ (мРМЖ) [2]. Новый таргетный препарат алпелисиб является селективным ингибитором PI3K [3]. По данным регистрационного исследования SOLAR-1 добавление алпелисиба к гормонотерапии фулвестрантом у пациентов с PIK3CA+HR+HER2- мРМЖ статистически значительно увеличило медиану выживаемости без прогрессирования с 5,7 до 11,0 месяцев (OR = 0,65; 95% ДИ: 0,50–0,85; $p < 0,001$) [4]. Однако наиболее частым нежелательным явлением, возникающим на фоне лечения, является гипергликемия [4].

В исследовании SOLAR-1 гипергликемия различной степени тяжести развивалась у 64,4% пациентов, получающих алпелисиб, при этом III–IV степени были

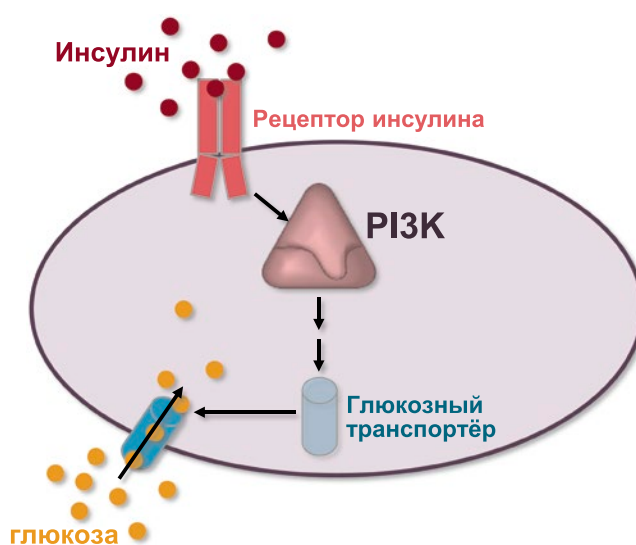


Рисунок 1. Передача сигнала от рецептора инсулина [8].

зарегистрированы в 32,7% и 3,9% случаев соответственно [4]. Гипергликемия чаще всего отмечалась в первые 2 недели терапии и далее снижалась до исходного уровня в течение 6 дней на фоне сахароснижающих препара-

Оценка факторов риска развития гипергликемии перед назначением препарата алпелисиб

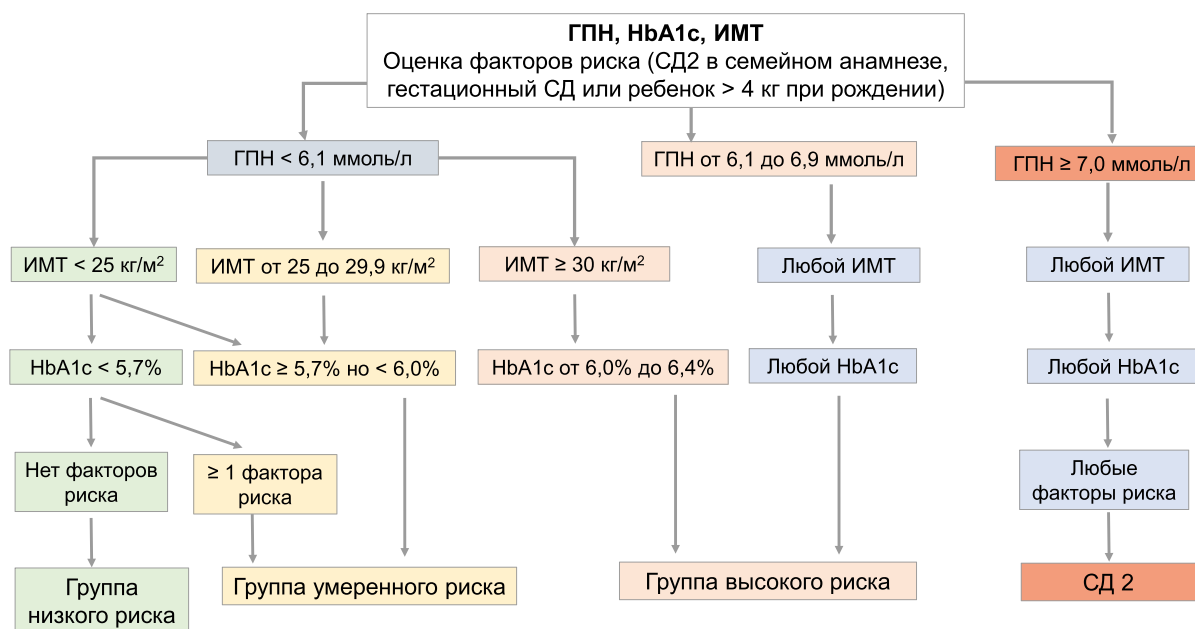


Рисунок 2. Оценка факторов риска развития гипергликемии перед назначением препарата алпелисиб [6].

тов. Повышение сахара крови на приеме алпелисиба является физиологической реакцией, а не сахарным диабетом, и разрешается после отмены лечения. Такое нежелательное явление обусловлено механизмом действия алпелисиба [5, 6].

В норме действие инсулина на клетки-мишени опосредуется Р13К. После связывания инсулина с инсулиновым рецептором на поверхности клетки через каскад реакций активируется Р13К-зависимая транслокация переносчиков глюкозы GLUT-4 к мембране [7, 8]. Таким образом, глюкоза попадает внутрь клеток-мишеней (рис. 1). Блокада Р13К на фоне терапии алпелисибом приводит к нарушению этого процесса: снижается поглощение глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью, что, в свою очередь, обуславливает повышение уровня глюкозы крови, компенсаторное высвобождение инсулина и инсулинорезистентность [5].

Гипергликемия, как правило, возникает в начале курса лечения алпелисибом [5]. Чтобы минимизировать риск повышения сахара крови, были проанализированы причины этого нежелательного явления [9]. Оказалось, что повышение сахара крови на фоне терапии зависит от исходного метаболического статуса пациента. Экспертами Российской ассоциации эндокринологов и Российского общества клинической онкологии был разработан консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб [6]. К факторам риска развития гипергликемии были отнесены исходно повышенный уровень глюкозы плазмы натощак (нарушение толерантности к глюкозе), избыточная масса тела и ожирение. Дополнительные факторы риска – такие как наличие семейного анамнеза по сахарному диабету (СД), наличие гестационного диабета или рождение крупного плода с массой тела более 4 кг. Поэтому еще до начала терапии

алпелисибом очень важно, чтобы все пациенты прошли тщательную оценку риска развития гипергликемии. Для этого лечащему врачу – онкологу рекомендуется оценить индекс массы тела (ИМТ) больного, показатели углеводного обмена – глюкозу плазмы натощак (ГПН) и гликированный гемоглобин, семейный анамнез по сахарному диабету [6]. На основании этих данных формируются три группы риска развития гипергликемии: низкого риска, умеренного и высокого (рис. 2).

Важно отметить, что по данным исследования SOLAR-1 эффективность алпелисиба не зависит от исходного метаболического статуса [9].

Согласно консенсусу пациентам из групп умеренного и высокого риска по развитию гипергликемии еще до начала терапии алпелисибом рекомендовано превентивное назначение препарата метформин (см. табл.).

Метформин – это сахароснижающий препарат из группы бигуанидов, который широко используется в эндокринологической практике для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) [10]. Его действие основано на подавлении глюконеогенеза и снижении инсулино-

Таблица
Профилактика гипергликемии и мониторинг в зависимости от риска развития гипергликемии [6]

	Профилактика до начала терапии	Мониторинг в первые 2 недели терапии	Мониторинг далее
Низкий риск	Не требуется	ГПН 1 раз в неделю	ГПН 1 раз в 2 недели
Умеренный риск	метформин 500–1000 мг/сутки	ГПН 2 раза в неделю	ГПН 1 раз в неделю
Высокий риск	метформин 2000 мг/сутки	ГПН 2 раза в неделю + ежедневный самоконтроль 1 раз в сутки	ГПН 1 раз в неделю + ежедневный самоконтроль 1 раз в сутки

резистентности мышечной и жировой ткани. К тому же преимуществом метформина является то, что он имеет низкий риск гипогликемии в соответствии с механизмом действия.

Согласно ряду исследований профилактическое применение метформина у пациентов с умеренным и высоким риском гипергликемии на алпелисибе может заметно снизить частоту и тяжесть нарушения углеводного обмена [4, 6, 11, 12]. Так, пациентам из группы умеренного риска по развитию гипергликемии онколог должен еще до начала приема алпелисиба назначить метформин 500–1000 мг. Больным, у которых высокий риск нарушения углеводного обмена, рекомендовано превентивно принимать 2000 мг метформина в сутки.

Следует отметить, что у метформина есть такие частые нежелательные явления, как желудочно-кишечный дискомфорт и диарея. Это ограничивает его применение, что особенно важно учитывать у онкологических пациентов на фоне приема алпелисиба, который также способен вызывать диарею. В связи с этим рекомендуется постепенное введение метформина с начальной дозы 500 мг раз в сутки во время или после ужина¹. При удовлетворительной переносимости через несколько дней можно увеличить дозу до 500 мг два раза в сутки во время завтрака и ужина. В дальнейшем при необходимости доза может быть увеличена до 1000 мг два раза в сутки. Рекомендовано отдавать предпочтение пролонгированным формам препарата, так как они лучше переносятся пациентами. При плохой переносимости метформина в качестве терапии второй линии рекомендуется назначать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – НГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин) после консультации эндокринолога² [13].

Важно помнить, что назначение метформина противопоказано при нарушении функции почек и снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м², а при СКФ – 30–44 мл/мин/1,73 м² максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг [10]. В таких случаях рекомендовано назначение других сахароснижающих средств, допустимых к применению при снижении СКФ. Так, для большинства препаратов из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) возможно применение на всех стадиях хронической болезни почек, включая терминальную с соответствующей коррекцией дозы [10]. К ним относятся ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин и т.д.³ Также для всех видов инсулина нет противопоказаний и ограничений в дозе.

Для своевременного назначения и коррекции сахароснижающей терапии рекомендован регулярный контроль ГПН. Частота определения сахара крови также зависит от того, к какой группе риска по развитию гипергликемии относится пациент. Больным из группы низкого риска онколог должен контролиро-

вать ГПН раз в неделю в течение первых 14 дней. Далее при нормогликемии достаточно определения ГПН раз в 2 недели [6]. Для пациентов групп умеренного и высокого риска необходим более частый контроль ГПН – два раза в неделю в течение первых 14 дней, далее – раз в неделю и, по возможности, ежедневный самоконтроль глюкозы по глюкометру (для группы высокого риска). Важно ведение пациентом дневника самоконтроля углеводного обмена. Целевое значение ГПН – менее 6,5–7,0 ммоль/л (с учетом возраста пациента и риска гипогликемии) [10]. При повышении ГПН выше 7,5 ммоль/л или уровня глюкозы в любое время суток выше 10 ммоль/л пациент должен быть направлен к эндокринологу для коррекции терапии. При неудовлетворительном контроле гликемии на фоне монотерапии метформином в максимальной дозе 2000 мг/сут необходима интенсификация сахароснижающей терапии, назначение комбинации 3–5 препаратов, при необходимости – добавление инсулина [6].

Отдельной категорией больных, которым планируется терапия алпелисибом, являются пациенты с предшествующим СД2 в анамнезе. Им необходимо оценить степень компенсации углеводного обмена. При повышении уровня гликированного гемоглобина более 7,5% рекомендуется консультация эндокринолога для коррекции сахароснижающей терапии [10, 14]. Только после достижения целевых показателей гликемии рекомендуется назначение алпелисиба.

При невозможности компенсировать показатели углеводного обмена на фоне комбинированной сахароснижающей терапии (включая инсулин) рекомендована редукция дозы алпелисиба до 250 мг/сут, при необходимости – до 200 мг/сут. Согласно исследованию SOLAR-1, уменьшение дозы приводило к численному снижению выживаемости без прогрессирования. Однако эффективность лечения по сравнению с плацебо отмечалась при применении обоих режимов (медиана ВБП составляла 12,5 мес. при дозе алпелисиба $\geq$ 248 мг/день, 9,6 мес. на дозе алпелисиба $<$ 248 мг/день и 5,8 мес. в группе плацебо) [4].

Очень важным условием профилактики гипергликемии для всех пациентов, которым планируется назначение алпелисиба, является модификация образа жизни, которая включает физическую активность и соблюдение диеты № 9 по Певзнеру [10].

Питание должно быть частью терапевтического плана. Всем пациентам рекомендуется питание с исключением легкоусвояемых углеводов. К ним относятся сахар в чистом виде, мед, варенье, изделия из белой муки, сладкие газированные напитки, кондитерские изделия. Из фруктов нельзя употреблять виноград, хурму, бананы. Также надо исключить из рациона рис и манную крупу. Пациентам, получающим алпелисиб, рекомендовано умеренное употребление (в размере половины привычной порции) продуктов, состоящих из сложных углеводов

¹Пролонгированная форма метформина выпускается под торговыми наименованиями Глюкофаж Лонг, Метформин Лонг, Форметин Лонг.

²Ингибиторы НГЛТ-2 выпускаются под торговыми названиями Форсига, Джардинс, Инвокана, Суглат.

³Ингибиторы ДПП-4 выпускаются под торговыми наименованиями Янувия, Галвус, Онглиза, Випидия.

(крахмалов), – это крупы, крахмалистые овощи, бобовые, макаронные изделия. Допустимо неограниченное потребление продуктов с минимальной калорийностью – богатых водой и клетчаткой овощей и фруктов (примерно 400 г в день) – это огурцы, помидоры, все виды капусты, кабачки, баклажаны, перец, зелень, грибы. Важно также включать в рацион продукты, богатые моно- и полиненасыщенными жирными кислотами (рыба, растительные масла), необходимо ограничение употребления жиров животного происхождения.

Всем пациентам с избыточной массой тела и ожирением рекомендуется ограничение калорийности рациона с целью умеренного снижения массы тела. Это обеспечивает положительный эффект как в отношении гликемического контроля, так и в отношении противоопухолевого лечения. Допустимо умеренное потребление некалорийных сахарозаменителей, таких как сахарин, аспартам, цикламат.

Необходимо также учитывать, что у онкологических пациентов на фоне терапии алпелисибом могут возникнуть снижение аппетита, рвота, диарея, дефицит массы тела. Это допускает послабления в диете, увеличение калорийности питания за счет белковой пищи (яйца, творог, сыры, птица, морепродукты).

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения регулярная физическая активность при нарушении углеводного обмена способствует достижению целевых уровней гликемического контроля, уменьшает инсулинорезистентность, помогает снизить и поддерживать массу тела [15]. Физическая нагрузка подбирается индивидуально с учетом возраста больного, возможных осложнений и вторичных изменений в костях на фоне основного заболевания. Рекомендуются аэробные физические упражнения продолжительностью 30 минут в день, предпочтительно ежедневно, но не менее трех раз в неделю. Продолжительность упражнений должна возрастать постепенно с 5–10 до 30 минут в день, при этом важна регулярность занятий. Предпочтительными являются езда на велосипеде, плавание, ходьба. Следует помнить, что физические нагрузки имеют место и вне занятий спортом. Пациентам можно рекомендовать пройти на одну остановку больше, чем обычно, использовать лестницу вместо лифта, гулять в парке. К тому же уборка квартиры, работа в саду и огороде тоже являются физической нагрузкой.

Таким образом, суммируя вышесказанное, можно прийти к выводу, что гипергликемия – это основное предсказуемое и управляемое нежелательное явление на фоне терапии алпелисибом. Врач-онколог должен еще до начала терапии оценить факторы риска нарушения углеводного

обмена и, при необходимости, профилактически назначить метформин. Диетотерапия и физическая активность также являются важными элементами профилактики гипергликемии. Своевременная коррекция сахароснижающей терапии играет ключевую роль в достижении оптимального гликемического контроля, что позволяет поддерживать максимально эффективную дозу алпелисиба.

Список литературы / References

1. Соколова Т.Н., Алексахина С.Н., Янус Г.А. и др. Частота и спектр мутаций PIK3CA при гормонозависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток. Современная онкология. 2021. Т. 23, № 1. С. 61–67. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200744.
2. Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Клименко В.В. и др. Применение алпелисиба для лечения HR+ HER2-метастатического рака молочной железы у пациентов с мутацией PIK3CA: результаты исследования SOLAR-1. Фарматека. 2020. Т. 27, № 7. С. 15–23. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.7.15–23.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй ЛП-006279 от 19.06.2020.
4. Rugo H.S., André F., Yamashita T. et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. Ann. Oncol. 2020. Vol. 31 (8). P. 1001–1010. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.001.
5. Tankova T., Senkus E., Beloyartseva M. et al. Management Strategies for Hyperglycemia Associated with the α -Selective PI3K Inhibitor Alpelisib for the Treatment of Breast Cancer. Cancers. 2022. Vol. 14 (1598). <https://doi.org/10.3390/cancers14071598>
6. Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоаярцева М.Ф. и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. Современная онкология. 2020. Т. 22, № 4. С. 56–59.
7. Leto D., Saltiel A.R. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2012. Vol. 13 (6). P. 383–396.
8. Świdarska E., Strycharz J., Wróblewski A. et al. Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.80402>
9. Rodon J., Demanse D., Hope S. et al. Pooled analysis of X2101 and SOLAR-1: A risk analysis of ALP-induced HG using baseline factors in patients with advanced solid tumors and BC. ESMO-BC May 8, 2021.
10. Деадов И.И., Шестаков М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. М. 2021. DOI: 10.14341/DM12802.
11. Filonenko D., Zhukova L. Prophylactic use of metformin in patients on alpelisib treatment. Journal of Clinical Oncology. 2022. Vol. 40 (16). P. 13040. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e13040.
12. Rugo H.S., Lacouture M.E., Goncalves M.D. et al. A multidisciplinary approach to optimizing care of patients treated with alpelisib. The Breast. 2022. Vol. 61. P. 156–167. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.12.016>
13. Lu Y., Chiu J., Airolidi M. et al. Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors for alpelisib-induced hyperglycemia: a report of 6 cases from SOLAR-1. Presented at the European Society for Medical Oncology Virtual Congress 2020; 19–21 September 2020.
14. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021. Vol. 44 (1). P. 111–124. <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>.
15. WHO. Global strategy on diet, physical activity and health. Geneva, World Health Organization (WHO). 2004. P. 19. <https://www.who.int/publications/i/item/9241592222>

Статья поступила / Received: 07.06.22

Получена после рецензирования / Revised: 14.06.22

Принята в печать / Accepted: 22.06.22

Сведения об авторе

Коваленко Ирина Михайловна, к.м.н., врач-эндокринолог, н.с. научной лаборатории субклеточных технологий с группой онкоэндокринологии. ORCID: 0000-0002-0891-7687

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

About author

Kovalenko Irina M., PhD Med, endocrinologist, researcher at Scientific Laboratory of Subcellular Technologies with a Group of Oncoendocrinology. ORCID: 0000-0002-0891-7687

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

Для цитирования: Коваленко И.М. Профилактика и коррекция гипергликемии, возникающей на фоне терапии алпелисибом (взгляд эндокринолога). Медицинский алфавит. 2022; (13): 44–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-44-47>

For citation: Kovalenko I.M. Prevention and correction of hyperglycemia occurring during treatment with alpelisib (view of endocrinologist). Medical alphabet. 2022; (13):44–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-44-47>

15-17 НОЯБРЯ 2022 • МОСКВА



РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС – 2022

Российский онкологический конгресс – крупнейшее национальное онкологическое мероприятие в Европе с международным участием. Конгресс проводится Национальным медицинским исследовательским центром онкологии имени Н.Н. Блохина и Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) под эгидой Ассоциации онкологов России.

В программе будут представлены выступления ведущих отечественных и зарубежных онкологов, освещающие основные достижения в диагностике и лечении злокачественных опухолей за последний год.

Планируется проведение выставки крупнейших фармацевтических компаний, представленных на российском рынке.



17

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:

KST
GROUP

ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС

**06-08
СЕНТЯБРЯ
2022**



**РОССИЙСКИЙ
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ
САММИТ**

МОСКВА, МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО», ПАВ. 2

ПОДРОБНЕЕ
www.rds Summit.ru
www.congress.fedlab.ru



8 РОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС
ЛАБОРАТОРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

**VIII РОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ
МЕДИЦИНЫ**



MRO
m r o . l i v e

**V ИТОГОВАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
MRO ROP
«ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА»**



**IX ФОРУМ MIR-2022
«МЕНЕДЖМЕНТ В МЕДИЦИНЕ»**



**«ДИАГНОПОЛИС»
«DIAGNOPOLIS»**

**МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ
ВЫСТАВКА ДИАГНОСТИЧЕСКОГО
ОБОРУДОВАНИЯ И МАТЕРИАЛОВ
«ДИАГНОПОЛИС»**

**Подписка на журнал
2022 год**



**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).

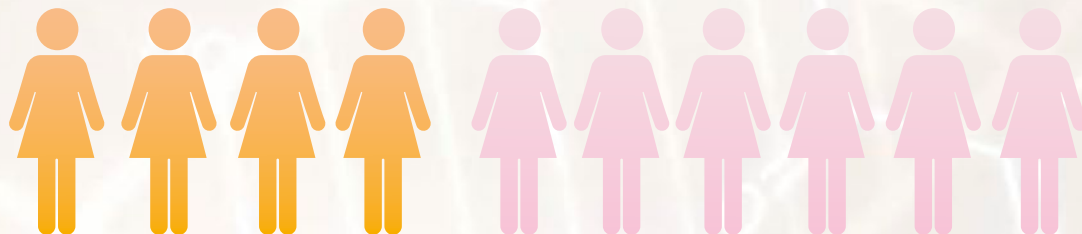
Цена: 2800 руб. в год (печатная версия) или 2000 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. 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.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

МУТАЦИЯ PIK3CA

при раке молочной железы



≈ 40%

пациентов с HR+/HER2 - мРМЖ
имеют мутацию PIK3CA¹⁻³

Мутация в гене **PIK3CA** встречается у **4 из 10** пациентов с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы¹⁻³.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МИНЗДРАВА РФ, 2020

«Рекомендуется выполнить биопсию и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала первичной опухоли и/или метастатических очагов в органах и тканях (во всех возможных случаях при прогрессировании после первичного лечения раннего и местнораспространенного РМЖ) и **определение мутаций в гене PIK3CA** у пациентов с метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ»⁵.

► ЧТО?

PIK3CA – ген, кодирующий белок фосфотидилинозитол-3-киназу (PI3K) – один из ключевых регуляторов пролиферации клеток. Мутация в гене PIK3CA является фактором неблагоприятного прогноза, обнаруживается уже на ранних стадиях в первичной опухоли и сохраняется в очагах метастазирования на более поздних стадиях^{4,6}.

► КОМУ?

Тестирование рекомендовано проводить всем пациентам с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ, в том числе⁵:

- ▶ пациентам с прогрессированием на фоне или после завершения адъювантной гормонотерапии;
- ▶ пациентам, получающим терапию метастатического РМЖ;
- ▶ пациентам с впервые обнаруженным метастатическим РМЖ.

► КАК?

Методом ПЦР с использованием ДНК, выделенной из парафинового блока ткани первичной опухоли или метастаза.

В рамках программы **RUSSCO Cancergenome***
Сайт: www.cancergenome.ru
Телефон горячей линии: 8-800-600-36-80

В рамках программы **ООО «Астон Хэлс»***
Сайт: <https://aston-health.com/>
Телефон горячей линии: 8-800-100-31-87

*При поддержке ООО «Новартис Фарма»

1. Sobhani N., Roviello G., Corona S.P., et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. J Cell Biochem. 2018;119(6):4287–4292. Doi: 10.1002/jcb.26687.

2. Martínez-Sáez O., et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. Breast Cancer Research. 2020; 22:45. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01284-9>.

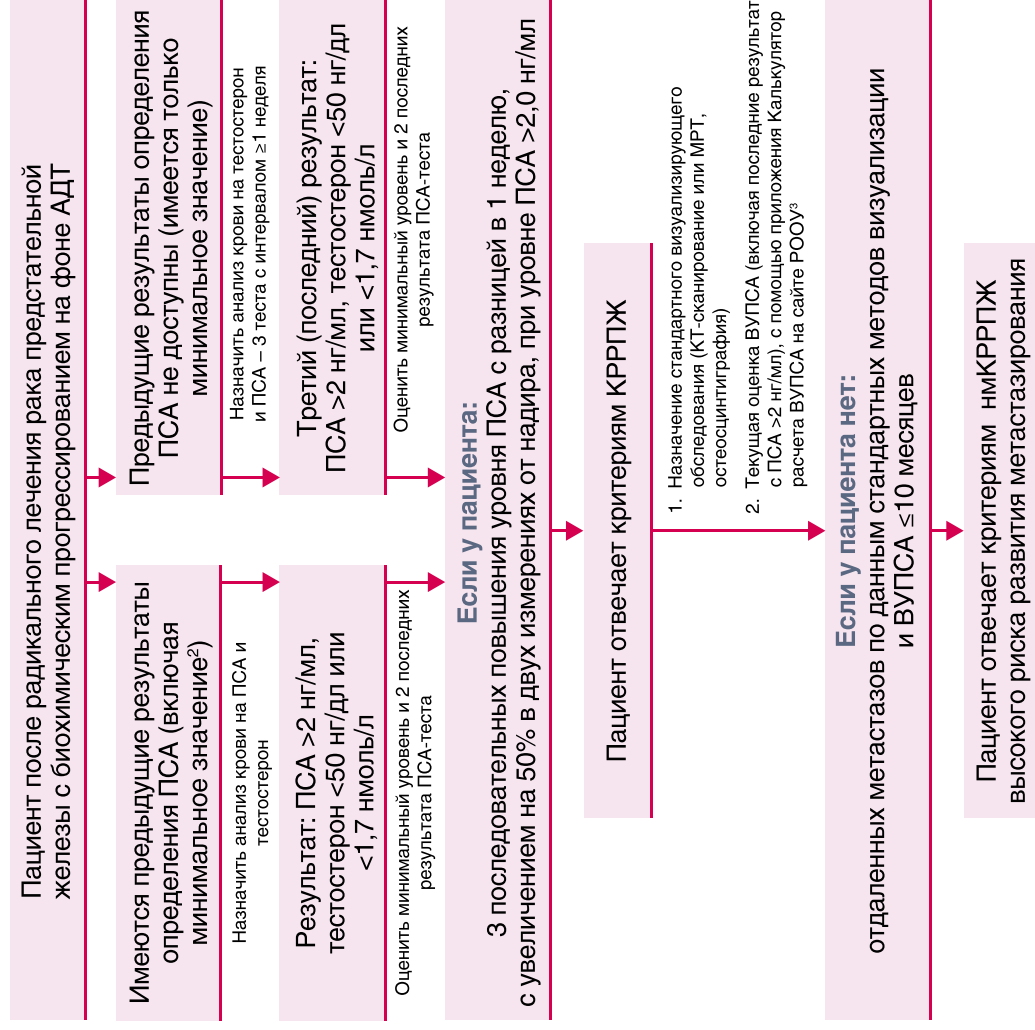
3. Signorovitch J., et al. PIK3CA mutation status and progression-free survival in advanced hormone receptor positive (HR+)/human endocrine receptor negative (HER2-) metastatic breast cancer (mBC): A meta-analysis of published clinical trials. J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):1069-1069. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1069.

4. Arthur L., et al. Breast Cancer Res Treat. 2014;147(1):211-219. doi: 10.1007/s10549-014-3080-x.

5. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/379>. Дат доступа 15.02.2021. 6. Razavi P., et al. Cancer Cell. 2018;34(3):427–438.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2018.08.008.

Алгоритм выявления пациентов с нмКРПЖ высокого риска Как определить биохимическое прогрессирование КРПЖ?

Динамика уровня PSA при биохимическом прогрессировании до КРПЖ. Примеры интерпретации динамики уровня PSA¹



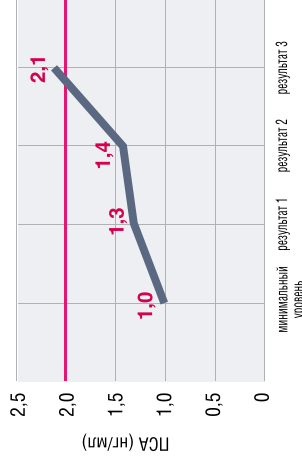
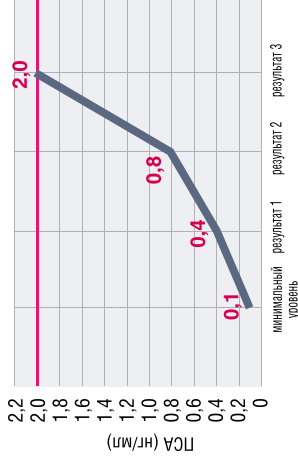
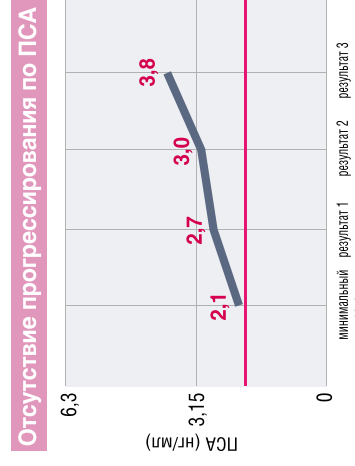
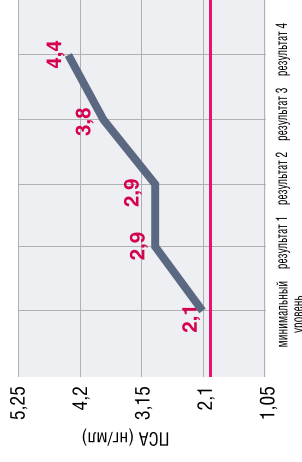
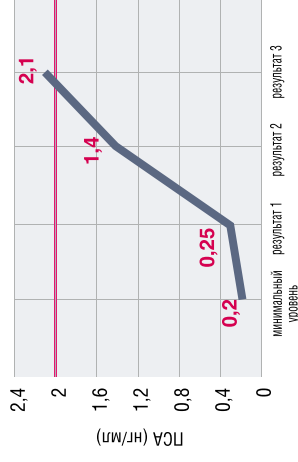
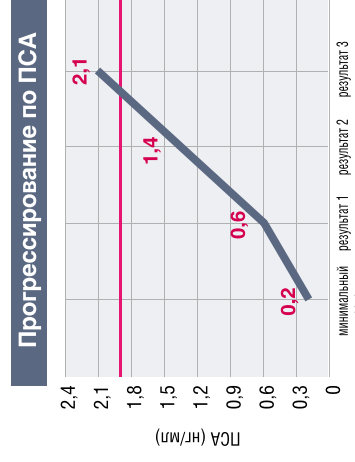
АДТ – андрогенная депривационная терапия; ПСА – простатспецифический антиген; КРПТЖ – кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ВУПСА – время удвоения ПСА; мМРТЖ – нематстатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; РООУ – Российское общество онкологов.

1. Prostate Cancer Working Group 3. PCWG3

2. Минимальный уровень = самый низкий уровень ПСА на фоне АДТ

3. Сайт Российского общества онкоурологов (доступ от 08.06.2022) <https://roou.ru/calculator-psa/#>

4. Рак предстательной железы: клин. рек. МЗ РФ, 2021.



ХАРАКТЕРИСТИКИ нмКРПЖ⁴

- Каstrationный уровень тестостерона
- Прогрессирование ПСА, несмотря на АДТ
- Отсутствие метастазов по данным стандартных методов визуализации

Мониторинг
уровня ПСА

☒ ☒ ☒