

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

№ 31 / 2022

**DIAGNOSTICS
& cancer therapy****MEDICAL ALPHABET**
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (4)



- Лучевая диагностика (рентген, КТ, УЗИ, МРТ, ПЭТ и др.), контрастные средства



- Лучевая терапия, радиофармпрепараты
- Химиотерапия, современные противоопухолевые препараты



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

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
eibray.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: 35 выпусков в год

Подписано в печать 14.12.2022

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2022

Содержание

- 7 Режимы фармакотерапии пациенток с гормонозависимым (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) метастатическим раком молочной железы в рутинной клинической практике (результаты неинтервенционного ретроспективного исследования)
А. В. Султанбаев, Р. И. Фатыхов, О. А. Гладков, М. В. Дворкин, Е. П. Соловьева, С. В. Чепоров, А. С. Лолейт, Е. И. Рузавина
- 15 Возможности и проблемы цифрового мира мультимодальной интервенционной радиологии молочной железы (обзор)
Н. И. Рожкова, И. И. Бурдина, С. Б. Запирова, А. Д. Каприн, М. Л. Мазо, С. Ю. Микушин, С. П. Прокопенко, О. Э. Якобс
- 23 Иммунологическая характеристика первичной опухоли и костного мозга у больных раком молочной железы
Д. А. Рябчиков, С. В. Чулкова, С. Д. Желтиков, А. А. Осипова, Н. Н. Тулицын
- 28 Анти-PD-1 – индуцированный сахарный диабет 1 типа у больного с рецидивирующим плоскоклеточным раком ротоглотки
А. А. Лянова, Л. Ю. Владимирова, Н. А. Абрамова, М. А. Теплякова, И. Л. Попова, Н. М. Тихановская, А. Э. Сторожакова, Л. А. Рядинская, И. А. Удаленкова, Е. А. Калабанова, Д. Трифанов
- 35 Результаты лечения пациентов с раком носоглотки после суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли
А. С. Митрофанов, З. А.-Г. Раджабова, М. А. Котов, М. А. Раджабова
- 40 Применение ультразвукового исследования с контрастированием для оценки эффективности выполнения абляции опухоли почки
Л. А. Митина, С. О. Степанов, В. В. Ратушная, Д. В. Долгачева, В. А. Соловьев, К. А. Малекин
- 46 Бронхоальвеолярный лаваж в онкогематологии
М. А. Крыловецкая, О. А. Гусарова, Р. С. Савосин, Т. Т. Валиев, Ю. П. Кувишинов, З. В. Григорьевская, О. А. Малихова, А. О. Туманян
- 50 Возможности агрессивной онкохирургии в лечении ПА–ПВ стадий рака шейки матки
Г. А. Хакимов, М. Н. Таиметов, Г. Г. Хакимова, Х. У. Мусурмонов, Ш. Г. Хакимова
- 55 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 (II Квартиль) 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, метромомная терапия, комбинации с анти-HER2-препаратами. Медицинский алфавит. 2020; (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>



Journal's Website

www.med-alfabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfmed 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: 35 issues per year

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

Signed for press: December 14, 2022.

© 2022 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Pharmacotherapy regimens for patients with hormone-receptor positive (HR+), human epidermal growth factor 2 negative (HER2-) metastatic breast cancer in routine clinical practice (results of non-interventional retrospective study)**
A. V. Sultanbayev, R. I. Fatykhov, O. A. Gladkov, M. V. Dvorkin, E. P. Solovieva, S. V. Cheporov, A. S. Loleit, E. I. Ruzavina
- 15 **Opportunities and challenges of digital world of multimodal interventional breast radiology (review)**
N. I. Rozhkova, I. I. Burdina, S. B. Zapirova, A. D. Kaprin, M. L. Mazo, S. Yu. Mikushin, S. P. Prokopenko
- 23 **Immunological characteristics of primary tumor and bone marrow in patients with breast cancer**
D. A. Ryabchikov, S. V. Chulkova, S. D. Zheltikov, A. A. Osipova, N. N. Tupitsyn
- 28 **Anti-PD-1-induced type 1 diabetes mellitus in patient with recurrent oropharyngeal squamous cell cancer**
A. A. Lianova, L. Yu. Vladimirova, N. A. Abramova, M. A. Teplyakova, I. L. Popova, N. M. Tikhonovskaya, A. E. Storozhakova, L. A. Ryadinskaya, I. A. Udalenkova, E. A. Kalabanova, D. Trifanov
- 35 **Results of treatment of patients with nasopharyngeal cancer after superselective chemoembolization of tumor vessels**
A. S. Mitrophanov, Z. A.-G. Radzhabova, M. A. Kotov, M. A. Radzhabova
- 40 **Use of contrast-enhanced ultrasound in evaluating effectiveness of kidney tumor ablation**
L. A. Mitina, S. O. Stepanov, V. V. Ratushnaya, D. V. Dolgacheva, V. A. Soloviev, K. A. Malekin
- 46 **Bronchoalveolar lavage in pediatric oncohematology**
M. A. Krylovetskaya, O. A. Gusarova, R. S. Savosin, T. T. Valiev, Yu. P. Kuvshinov, Z. V. Grigorievskaya, O. A. Malikhova, A. O. Tumanyan
- 50 **Possibilities of aggressive oncosurgery in treatment of IIA–IIIB stages of cervical cancer**
G. A. Khakimov, M. N. Tashmetov, G. G. Khakimova, H. U. Musurmonov, Sh. G. Khakimova
- 55 **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 (II q) 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 РФ (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 им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава РФ (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 исследовательский центр хирургии 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 «МОНИКИ 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»

Королева Ирина Альбертовна (г. Самара), д.м.н., проф. кафедры клинической медицины последипломного образования ЧУ ООБВ «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 – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», президент Российской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «РUDN»

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 РАПРО, 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

Режимы фармакотерапии пациенток с гормонозависимым (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER 2–) метастатическим раком молочной железы в рутинной клинической практике (результаты неинтервенционного ретроспективного исследования)

А. В. Султанбаев¹, Р. И. Фатыхов², О. А. Гладков³, М. В. Дворкин⁴, Е. П. Соловьева⁵, С. В. Чепоров⁶, А. С. Лолейт⁷, Е. И. Рузавина⁸

¹ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

³ООО «Эвимед», г. Челябинск

⁴БУЗ «Клинический онкологический диспансер» Омской области, г. Омск

⁵БУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск

⁶БУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль

⁷ООО «Дата Матрикс», Санкт-Петербург

⁸ООО «Новартис Фарма», Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Анализ последовательности терапии HR+ HER2– мРМЖ в рутинной практике имеет важное значение для оценки и оптимизации подходов к лечению РМЖ. Автоматический анализ электронных медицинских карт (ЭМК) с помощью технологий искусственного интеллекта дает возможность собрать и проанализировать большой массив данных пациентов.

Цель. Изучение схем и режимов лекарственной терапии пациенток с HR+ HER2– мРМЖ в рутинной клинической практике в РФ.

Методы. При помощи методов машинного обучения произведено извлечение ретроспективных данных пациенток, получавших терапию мРМЖ в рутинной клинической практике в восьми ЛПУ Российской Федерации. Данные получены из ЭМК пациенток, которые получали лекарственную терапию с 1 февраля 2018 до 31 мая 2021 года. Основные цели исследования: определение доли пациенток, получивших различные виды фармакотерапии (химиотерапия [ХТ], гормонотерапия [ГТ], таргетная терапия [ТТ]); числа линий фармакотерапии, доли пациенток с резистентностью и чувствительностью к ГТ. Дополнительные цели: определение демографических характеристик, стадии по TNM, индекса пролиферативной активности Ki-67, мутации в гене PIK3CA, наличие висцерального криза.

Результаты. В анализ включены данные 932 пациенток с диагнозом HR+ HER2– мРМЖ. Средний возраст пациенток составил 58,9 ± 11,3 года. У 172 (18,4%) пациенток был диагностирован первично метастатический РМЖ. Наиболее частой (32,6%) локализацией первых метастазов были кости. Висцеральный криз зарегистрирован у 29 (3,1%) пациенток. 21% пациенток были чувствительными к ГТ, 11,1% были первично резистентны, 31,9% пациенток имели вторичную резистентность. Одну линию терапии получили 353 (37,9%) пациентки, две линии – 269 (28,9%) пациенток, три линии – 139 (14,9%) пациенток, 4 линии – 81 (8,7%) пациентка. Лечение на 1-й линии включало монорежимы ГТ (антиэстрогены – 22,8%, ингибиторы ароматазы [ИА] – 20,9%), монорежимы ХТ (таксаны – 11,7%, аналоги пиримидина – 4,4%). Среди комбинированных схем самыми распространенными являлись комбинированная ХТ циклофосфамид + антрациклины (14,3%) и ГТ + ТТ: ингибиторы ароматазы + таргетная терапия (5,2%). На последующих линиях ГТ в монорежиме оставалась наиболее часто назначаемой, с каждой линией увеличивался удельный вес ХТ. Из комбинированных схем чаще всего назначались ингибиторы CDK4/6 с фулвестрантом (8,6%) и ИА (5,1%).

Заключение. Исследование стало первым опытом применения технологий ИИ в целях ретроспективного анализа данных пациентов с РМЖ в рутинной практике. Исследование продемонстрировало, что в России в рутинной клинической практике – все еще большая частота применения монорежимов ГТ и химиотерапии в первых линиях. Ингибиторы CDK4/6 использовались в 9,0, 14,8 и 10,8% в первых трех линиях соответственно. Ограничения методологии могут быть связаны с ретроспективным дизайном исследования и возможными ошибками при извлечении данных из ЭМК с помощью ИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гормонозависимый (HR+) HER2-отрицательный метастатический рак молочной железы, технологии искусственного интеллекта, рутинная клиническая практика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проводилось при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма»

Pharmacotherapy regimens for patients with hormone-receptor positive (HR+), human epidermal growth factor 2 negative (HER2–) metastatic breast cancer in routine clinical practice (results of non-interventional retrospective study)

A. V. Sultanbayev¹, R. I. Fatykhov², O. A. Gladkov³, M. V. Dvorkin⁴, E. P. Solovieva⁵, S. V. Cheporov⁶, A. S. Loleit⁷, E. I. Ruzavina⁸

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Bashkortostan, Russia

²Scientific Research Institute of Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

³Evimed Co., Chelyabinsk, Russia

⁴Clinical Oncological Dispensary of the Omsk Region, Omsk, Russia

⁵Arkhangelsk Clinical Oncology Centre, Arkhangelsk, Russia

⁶Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia

⁷Data Matrix Co., Saint Petersburg, Russia

⁸Novartis Pharma Co., Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Analysis of the sequence of HR+ HER2– mBC therapy in routine practice is important for the assessment and optimization of approaches to the treatment of breast cancer. Automatic analysis of electronic medical records (EMR) using artificial intelligence technology makes it possible to collect and analyze a large array of patient data.

Purpose. Study of drug therapy regimens and schemes in female patients with HR+ HER2– mBC in routine clinical practice in the Russian Federation.

Methods. The retrospective data of patients who received mBC therapy in routine clinical practice in eight healthcare facilities of the Russian Federation was extracted using machine learning methods. The data were obtained from the EMRs of patients who received drug therapy from February 1, 2018 to May 31, 2021. Main study objectives: to determine the proportion of patients who received various types of pharmacotherapies (chemotherapy [CT], hormone therapy [HT], targeted therapy [TT]); the number of pharmacotherapy lines, the proportion of patients with resistance and sensitivity to HT. Additional objectives included the determination of demographic characteristics, TNM stages, Ki-67 proliferative activity index, mutations in the PIK3CA gene, and the presence of a visceral crisis.

Results. The analysis included data from 932 patients diagnosed with HR+ HER2– mBC. The average patient age was 58.9 ± 11.3 years. Primary metastatic breast cancer was diagnosed in 172 (18.4%) patients. The bones were the most common localization of the first metastases (32.6%). Visceral crisis was reported in 29 (3.1%) patients. 21% of patients were sensitive to HT, 11.1% were primarily resistant, and 31.9% of patients had secondary resistance. The 353 (37.9%) patients received one therapy line, 269 (28.9%) patients received two lines, 139 (14.9%) patients received three lines, and 81 (8.7%) patients received four therapy lines. The first-line treatment included mono-regimens of HT (antiestrogens – 22.8%, aromatase inhibitors [AI] – 20.9%), chemotherapy mono-regimens (taxanes – 11.7%, pyrimidine analogs – 4.4%). Among the combined regimens, the most common were combined chemotherapy with cyclophosphamide + anthracyclines (14.3%) and HT + TT: aromatase inhibitors + targeted therapy (5.2%). In subsequent lines, the HT monotherapy remained the most frequently prescribed, and the specific gravity of CT increased with each line. The CDK4/6 inhibitors with Fulvestrant (8.6%) and aromatase inhibitors (5.1%) were most often prescribed as part of the combined regimens.

Conclusions. The study was the first experience of using AI technology for the retrospective analysis of data of patients with breast cancer in routine practice. The study shows that in routine clinical practice in Russia there are still high frequency of hormone therapy in mono-regime and chemotherapy in the early lines. iCDK4/6 were used in 9.0%, 14.8%, and 10.8% in the first three therapy lines, respectively. The methodology limitations may be associated with the retrospective study design and possible errors when extracting data from the EMR using artificial intelligence.

KEYWORDS: hormone-dependent (HR+) HER2-negative metastatic breast cancer, artificial intelligence technology, routine clinical practice.

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

Funding. The study was conducted under the sponsorship of Novartis Pharma LLC.

Введение

Внедрение в клиническую практику технологий с использованием искусственного интеллекта (ИИ) в последние годы стало мировой тенденцией. Системы анализа медицинской информации при помощи ИИ применяются для автоматического извлечения данных из медицинской документации, поддержки принятия решений при диагностике заболеваний, выполнении лечебных мероприятий, в целях контроля действий медицинского персонала и предупреждения о наступлении потенциально опасных изменений в состоянии здоровья пациентов. Основные подходы, используемые для анализа данных с применением ИИ, это метод машинного обучения (machine learning, ML) и обработки естественного языка (natural language processing, NLP) [1].

По данным реестра Национальной медицинской библиотеки США, к сентябрю 2019 года на сайте ClinicalTrials.gov было зарегистрировано 156 клинических исследований с применением технологий ИИ, основная часть из которых была проведена в США и Китае [1]. Среди терапевтических областей первое место занимали исследования по онкологии (41; 26,3%), а наиболее распространенным изучаемым типом рака (шесть исследований) был рак молочной железы (РМЖ) [1]. Таким образом, представленное в данной статье ретроспективное исследование стало одним из немногих в мире и первым в Российской Федерации проектом, в котором в рутинной клинической практике (РКП) применялись технологии ИИ для анализа электронных медицинских карт (ЭМК) пациенток с РМЖ.

В структуре онкологических заболеваний женского населения Российской Федерации, как и в большинстве развитых стран мира, РМЖ занимает первое место. По данным ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за 2021 год, РМЖ составляет 18,3% всех случаев рака: было зарегистрировано 62 729 новых случаев, среди которых РМЖ III–IV стадии – 27,1% [2]. Среди всех морфологических подтипов РМЖ люминальный гормонозависимый (HR+), отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2–) подтип РМЖ является самым распространенным, на его долю приходится более 70% всех случаев заболевания [3].

Отсутствие федерального регистра и (или) единой базы данных пациенток с мРМЖ (например, такой как база данных Flatiron Health в США), а также отсутствие стандартов заполнения ЭМК затрудняют анализ особенностей ведения данной популяции пациенток. Настоящее неинтервенционное исследование было проведено с целью изучения схем и режимов лекарственной терапии пациенток с HR+ HER2– мРМЖ в Российской Федерации. Дополнительной задачей исследования являлось изучение демографических, анамнестических и клинических характеристик популяции пациентов.

Материалы и методы

В рамках данного неинтервенционного исследования был выполнен сбор ретроспективных данных пациенток, получавших терапию мРМЖ в рутинной клинической

практике. Источниками данных являлись интегрированные ЭМК пациентов восьми крупных лечебно-профилактических учреждений различных регионов Российской Федерации (ГБУЗ «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль; ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, г. Уфа; ГБУЗ «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск; ГАУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург; ООО «Эвимед», г. Челябинск; ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань; БУЗ «Клинический онкологический диспансер», г. Омск; ООО «К-СКАЙ», г. Петрозаводск). Так как данные пациенток были предоставлены в обезличенном виде, исследование не требовало рассмотрения и одобрения этическим комитетом предоставившей их медицинской организации. Исследование было проведено с соблюдением правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза и применимых нормативно-правовых требований законодательства Российской Федерации [11].

В базу были включены данные 1000 пациенток, соответствующих критериям включения и имевших наиболее раннюю (начиная с февраля 2018 года) дату индексного события в рамках индексного периода. Критерии включения: женщины в возрасте старше 18 лет с HR+ HER2– мРМЖ, наличие в анализируемом периоде зарегистрированного индексного события с продолжительностью периода ретроспективного наблюдения (период между индексным событием и датой окончания анализируемого периода) не менее месяца. Индексным событием являлось назначение или продолжение ранее назначенной лекарственной терапии мРМЖ (табл. 1) в пределах предустановленного индексного периода, с февраля 2018 до 31 мая 2021 года. Для всех идентифицированных пациенток были выгружены обезличенные результаты комплексного клинико-анамнестического и лабораторно-инструментального обследований.

Извлечение информации из медицинской документации пациентов (выписные эпикризы, текстовый формат Microsoft Word) осуществлялось автоматически с помощью методов машинного обучения и NLP-технологий с преобразованием данных из текстового формата в табличный – интегрированную базу данных. Алгоритмы были оценены с помощью стандартных метрик ML – precision, recall и F1-measure. Обучение модели происходит итерационно по эпохам обучения, на каждой эпохе алгоритм учитывает результаты обучения и ошибку на предыдущей эпохе и меняет веса модели в направлении уменьшения ошибки. Валидация модели происходит во время обучения, на каждой эпохе обучения происходит проверка качества модели на отложенной выборке. Для кодирования терминов были использованы специализированные словари. В базе данных была выполнена автоматизированная идентификация пациенток, соответствующих критериям включения, у которых в течение заданного периода сбора данных произошло индексное событие.

Основными исследуемыми параметрами являлись доли пациенток, получивших различные виды фармакотерапии (химиотерапию [ХТ], гормонотерапию [ГТ], таргетную терапию [ТТ]) и препараты/комбинации для лечения HR+ HER2– мРМЖ. Кроме того, анализировали доли пациен-

Таблица 1
Препараты, назначение которых приравнивалось к индексному событию (при условии подтвержденного метастатического процесса)

Фармакотерапевтическая группа	Код АТХ	МНН*
Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	L02AE01	Бусерелин
	L02AE02	Лейпрорелин
	L02AE03	Гозерелин
	L02AE04	Трипторелин
Антиэстрогены	L02BA01	Тамоксифен
	L02BA02	Торемифен
	L02BA03	Фулвестрант
Прогестагены	L02AB01	Мегестрол
	L02AB02	Медроксипрогестерон
	L02AB03	Гестонорон
Ингибиторы ароматазы	L02BG01	Аминоглютетимид
	L02BG02	Форместан
	L02BG03	Анастрозол
	L02BG04	Летрозол
	L02BG05	Ворозол
	L02BG06	Эксеместан
Ингибиторы протеинкиназы	L01XE10	Эверолимус
	L01XE33	Палбоциклиб
	L01XE42	Рибоциклиб
	L01XE50	Абемациклиб
	L01EM03	Алпелисиб
Антрациклины	L01DB01	Доксорубицин
	L01DB03	Эпирубицин
	L01DB06	Идарубицин
Аналоги азотистого иприта	L01AA01	Циклофосфамид
Таксаны	L01CD01	Паклитаксел
	L01CD02	Доцетаксел
Соединения платины	L01XA01	Цисплатин
	L01XA02	Карбоплатин
Моноклональные антитела	L01XC07	Бевацизумаб
	L01XC32	Атезолизумаб
Прочие иммунодепрессанты	L04AX03	Метотрексат
Аналоги пиримидина	L01BC02	Фторурацил
	L01BC05	Гемцитабин
	L01BC06	Капецитабин
Алкалоиды барвинка	L01CA04	Винорелбин
Подофиллотоксина производные	L01CB01	Этопозид
Прочие противоопухолевые антибиотики	L01DC04	Иксабепилон
Прочие противоопухолевые препараты	L01XX41	Эрибулин

Примечание: * – любое торговое название.

ток, получивших различное число линий фармакотерапии, доли пациенток с резистентностью (первичной, вторичной) и чувствительностью к ГТ. В качестве второстепенных параметров анализировали демографические характеристики, статус менопаузы, сопутствующие заболевания, клиническую стадию рака по системе TNM-8 (2017), доли пациенток с мРМЖ *de novo* и с рецидивом ранее диагностированного заболевания, локализацию метастазов (висцеральные [легкие, печень и др.], в кости, ЦНС и др.), индекс пролиферативной активности (по классификации St. Gallen Consensus [2009]: низкий – Ki-67 менее 15 %, средний – 16–30 %, высокий – более 30 %), наличие мутаций в гене *PIK3CA*, наличие висцерального криза, частоту зарегистрированных летальных исходов (смерть по любой причине).

Таблица 2
Демографические и другие характеристики популяции

Параметр	Статистика	Общая популяция (все пациенты), n = 932
Возраст (лет)	65 лет и менее, n (%)	643 (69,0%)
	Старше 65 лет, n (%)	260 (27,9%)
	Нет данных, n (%)	29 (3,1%)
	Среднее $\pm$ СО	58,9 $\pm$ 11,3
	Медиана (мин.– макс.)	59 (26–89)
Репродуктивный период	Постменопауза, n (%)	326 (35,0%)
	Пременопауза, n (%)	2 (0,2%)
	Нет данных, n (%)	604 (64,8%)
Сопутствующие заболевания	Хронический холецистит (K81.1)	232 (24,9%)
	Бронхит, не уточненный как острый или хронический (J40)	128 (13,7%)
	Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках (K76.0)	110 (11,8%)
Сопутствующие состояния ¹	Анемия неуточненная (D64.9)	144 (15,5%)
	Плеврит (R09.1)	109 (11,7%)
	Другие уточненные нарушения белых кровяных клеток (D72.8)	101 (10,8%)
Течение основного заболевания	De novo	172 (18,5%)
	Рецидив	760 (81,5%)
Локализация метастазов ²	Кости	304 (32,6%)
	Висцеральные	195 (20,9%)
	Мозг	18 (1,9%)
	Другие	210 (22,5%)
	Множественные	205 (22,0%)
Стадия по TNM-8 (2017) ³	Нет данных	343 (36,8%)
	T2N0M0	168 (18,0%)
	T3N0M0	90 (9,7%)
	T4bN1M1	77 (8,3%)
	T4bN0M0	49 (5,3%)
	T1N0M0	45 (4,8%)
	T2N1M1	40 (4,3%)
	T4N0M0	30 (3,2%)
	T4N1M1	26 (2,8%)
	T3N1M1	21 (2,2%)
	T4cN1M1	13 (1,4%)
	Высокий (выше 30%)	190 (20,4%)
	Средний (16–30%)	93 (10,0%)
Индекс пролиферативной активности (Ki-67)	Низкий (ниже 15%)	235 (25,2%)
	Нет данных	414 (44,4%)
Мутации в генах PIK3CA	Да	10 (1,1%)
	Нет	12 (1,3%)
	Нет данных	910 (97,6%)
Висцеральный криз	Да	29 (3,1%)
	Нет	903 (96,9%)
Летальный исход	Да	2 (0,2%)
	Нет	930 (99,8%)
Резистентность к ГТ	Первичная	85 (9,1%)
	Вторичная	213 (22,8%)
	Чувствительные	298 (32,0%)
	Нет данных	336 (36,0%)

Примечание: ¹ – в анализ включены сопутствующие состояния, вероятно, связанные с основным заболеванием/терапией; ² – локализация первых метастазов; ³ – стадия по TNM-8 (2017) на момент ближайшего к индексному событию упоминания в анамнезе.

Анализ данных проведен в общей популяции пациенток и в подгруппах при помощи описательной статистики. Для расчета использовали библиотеки языка R. Процесс автоматического сбора данных карт (парсинг) выполнялся с помощью rule-based и deep learning (нейронные сети) – методов на Python. Результат парсинга загружался в базу данных в структуру CDM, обработка данных производилась на SQL в базе Postgres. Далее результаты передавались в R. Для анализа пациентки были разделены на подгруппы: возраст до 65 и старше 65 лет, по течению заболевания (*de novo* или рецидив ранее диагностированного РМЖ), по локализации метастазов в индексную дату (или при ближайшей оценке после индексной даты, но не позднее 3 месяцев после ее наступления): висцеральные (печень, легкое, плевра, яичники, поджелудочная железа, брюшина, сальник, надпочечники), в кости (кости, позвоночник), ЦНС, другие (кожа, отдаленные лимфоузлы, неуточненные лимфоузлы, молочная железа, средостение, мягкие ткани), множественные (висцеральные + кости, висцеральные + ЦНС, висцеральные + другие и т.д.); по резистентности к ГТ по данным оценки после появления метастазов (чувствительные, первичная резистентность, вторичная резистентность). Оценка резистентности к ГТ выполнялась в соответствии с критериями ESMO [4]. Первично резистентными считались пациентки с рецидивом заболевания в течение 2 лет с момента начала адъювантной ГТ или прогрессированием заболевания в течение первых 6 месяцев после начала первой линии ГТ в рамках лечения мРМЖ. Вторичная резистентность определялась как рецидив заболевания в течение 12 месяцев с момента завершения адъювантной ГТ или прогрессирование заболевания в течение 6 месяцев после начала ГТ для лечения мРМЖ.

Результаты

Общая характеристика исследуемой популяции

В рамках исследования были получены и внесены в базу данные 1000 пациенток, в итоговый анализ включены данные 932 пациенток (у 68 пациенток наличие отдаленных метастазов не было подтверждено экспертом-онкологом). Результаты анализа демографических и других общих характеристик популяции приведены в таблице 2. Средний возраст пациенток в общей анализируемой популяции ($n = 932$) составил $58,9 \pm 11,3$ года (от 24 до 89 лет, медиана 59 лет). На момент подтверждения метастатической формы РМЖ 643 (69,0%) пациентки были в возрасте до 65 лет включительно (средний возраст $53,7 \pm 8,7$ года), 260 (27,9%) пациенток – в возрасте старше 65 лет (средний возраст $71,7 \pm 5,0$ года), у 29 (3,1%) пациенток данные о возрасте отсутствовали. 326 (35,0%) пациенток находились в постменопаузе (прямое подтверждение или возраст старше 65 лет), 2 (0,2%) – в пременопаузе (согласно прямому указанию без учета возраста). У большинства (64,8%) пациенток не было данных о статусе менопаузы, что могло быть связано с особенностями ведения документации, но в некоторых случаях и со спецификой работы ИИ.

Более чем у 10% пациенток были зарегистрированы следующие сопутствующие заболевания: хронический холецистит (24,9%), бронхит острый / хронический (13,7%), жировая дегенерация печени (11,8%) и эритематозное

состояние (10,9%). Кроме того, были зарегистрированы сопутствующие состояния, вероятно, связанные с основным заболеванием и (или) терапией: анемия (15,4%), плеврит (11,7%), другие уточненные нарушения белых кровяных клеток (10,8%).

Все пациентки, включенные в исследование, имели диагноз HR+ HER2– мРМЖ. У 172 (18,4%) пациенток заболевание было диагностировано впервые (*de novo*), 760 (81,5%) пациенток имели рецидив ранее диагностированного заболевания. Распределение по возрасту (до 65 и старше 65 лет) среди пациенток с рецидивом и заболеванием *de novo* было сходным. Наиболее частой локализацией первых метастазов были кости – 304 (32,6%) пациентки, остальные локализации распределялись приблизительно с равной частотой: висцеральные – 195 (20,9%) пациенток, метастазы других локализаций – 210 (22,5%) пациенток, множественные метастазы – 205 (22,0%) пациенток. Первые метастазы в ЦНС зарегистрированы у 18 (1,9%) пациенток. Последующие множественные метастазы были выявлены почти у половины (45,4%) пациенток и регистрировались со сходной частотой в подгруппах по возрасту и типу заболевания.

Данные о стадии заболевания по классификации TNM-8 (2017) на момент ближайшего к индексному событию упоминания в анамнезе были доступны для 589 (63,2%) пациенток, из них 45 (7,6%) пациенток имели Ia (T1N0M0) стадию заболевания, 168 (28,5%) пациенток – IIa (T2N0M0), 90 (15,3%) пациенток – IIb (T3N0M0), 79 (13,4%) пациенток – IIb (T4N0M0, T4bN0M0) и 177 (30,1%) пациенток имели IV стадию заболевания (T2N1M1, T3N1M1, T4aN1M1, T4bN1M1, T4N1M1). Висцеральный криз был выявлен у 29 (3,1%) пациенток (19 из 29 пациенток в возрасте до 65 лет), большинство таких пациенток исходно имели ранее выявленный мРМЖ и множественные метастазы.

Почти у половины (44,4%) пациенток отсутствовали данные об индексе пролиферативной активности Ki-67. Из 518 пациенток с доступными данными 20,4, 10,0 и 44,4% пациенток имели высокий, средний и низкий индекс Ki-67 соответственно. Не наблюдалось существенных отличий в распределении оценок Ki-67 в зависимости от возраста, типа заболевания и локализации метастазов. Исследование на наличие мутаций в гене *PIK3CA* было проведено только у 22 (2,4%) пациенток, у 10 из 22 обследованных пациенток были выявлены мутации в гене *PIK3CA*. Большинство *PIK3CA*-положительных пациенток имели ранее диагностированное заболевание со множественными метастазами и вторичную резистентность к ГТ. Из 596 пациенток с доступными данными по резистентности 32,9% пациенток были чувствительными к ГТ, 17,3% пациенток были первично резистентны, 49,8% пациенток имели вторичную резистентность. У остальных 336 (36,1%) пациенток данные по резистентности отсутствовали. 53,0% пациенток моложе 65 лет имели вторичную резистентность к ГТ, среди пациенток старше 65 лет доля вторичной резистентности составила 40,15%. Данные о летальном исходе зарегистрированы в медицинской документации у 2 (0,2%) пациенток, что могло быть обусловлено коротким минимальным периодом наблюдения после индексного события.

Фармакотерапия основного заболевания

Лечение метастатической болезни является паллиативным и направлено на улучшение качества и увеличение продолжительности жизни. В клинических рекомендациях, официально принятых Минздравом России (2020) в качестве возможных вариантов терапии ранних линий РМЖ приводятся как гормональные монорежимы (антиэстрогены тамоксифен, торемифен, фулвестрант, ингибиторы ароматазы [ИА] третьего поколения анастрозол, летрозол, эксеместан), так и их комбинации с ингибиторами протеинкиназ 4 и 6 (CDK4/6) (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб) [6]. За период наблюдения (с момента самой ранней доступной информации о пациенте с РМЖ в ЭМК до 30 июня 2021 года) 353 (37,9%) пациентки получили только одну линию фармакотерапии, 269 (28,9%) пациенток – две линии, 139 (14,9%) пациенток – 3 линии, 81 (8,7%) пациентка – 4 линии. Пять и более линий терапии получили менее 5% пациенток. 60,5, 32,6 и 18,2% пациенток полностью завершили первую, вторую и третью линии терапии соответственно. Медианы продолжительности терапии от первой до пятой линий находились в пределах 4,2–6,0 месяца; продолжительность последующих линий снижалась (табл. 3). Причинами досрочного завершения линии терапии, кроме прогрессирования заболевания, могли быть неприемлемая токсичность, изменение режима терапии по другим причинам, потеря пациента из наблюдения или отсутствие данных в медицинской документации. В связи с этим результаты анализа продолжительности линий терапии невозможно использовать как основу для оценки выживаемости без прогрессирования и делать предположения об эффективности лечения.

В соответствии с гормонположительным статусом основного заболевания, от 53,1 до 64,7% пациенток получали ГТ в качестве монорежима либо в комбинации с ХТ или ТТ. В качестве монорежима ГТ применялась у 47,0, 46,7 и 42,4% пациенток в первых трех линиях соответственно; в последующих линиях 40,7% пациенток

Таблица 3
Продолжительность каждой линии терапии

Линия	Количество пациенток, n (%)	Медиана (min–max), мес.	Средняя продолжительность лечения $\pm$ СО, мес	95% ДИ
1	828 (88,84%)	5,8 (0,0–110,8)	10,22 $\pm$ 12,30	9,38–11,05
2	525 (56,33%)	6,0 (0,0–119,7)	10,95 $\pm$ 14,40	9,73–12,17
3	277 (29,72%)	5,5 (0,0–83,8)	8,50 $\pm$ 9,50	7,39–9,61
4	156 (16,74%)	4,2 (0,1–35,7)	6,72 $\pm$ 6,50	5,70–7,74
5	79 (8,48%)	4,9 (0,4–70,7)	7,19 $\pm$ 9,10	5,18–9,19
6	44 (4,72%)	3,8 (0,1–83,4)	8,14 $\pm$ 16,90	3,16–13,12
7	24 (2,58%)	4,2 (0,2–19,8)	5,21 $\pm$ 4,60	3,36–7,06
8	13 (1,39%)	2,9 (0,9–8,1)	3,62 $\pm$ 2,50	2,25–4,98
9	8 (0,86%)	2,5 (1,6–19,2)	5,77 $\pm$ 6,40	1,31–10,23
10	5 (0,54%)	3,0 (0,5–10,9)	4,68 $\pm$ 4,00	1,14–8,22
11	1 (0,11%)	3,0 (3,0–3,0)	3,02 $\pm$ NA	NA
Продолжительность каждой линии терапии для завершенных линий				
1	564 (60,52%)	5,2 (0,0–110,8)	9,87 $\pm$ 13,10	8,78–10,90
2	304 (32,62%)	5,2 (0,2–119,7)	11,57 $\pm$ 17,20	9,65–13,50
3	170 (18,24%)	6,1 (0,3–38,8)	9,11 $\pm$ 8,50	7,83–10,40

Примечание: СО – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4
Виды терапии РМЖ по линиям и комбинациям

Линия	Тип терапии*	Тип терапии по комбинации**
1	n = 932	n = 932
	ГТ	ГТ (монорежим)
	ХТ	ХТ
		ГТ + ТТ
2	n = 572	n = 572
	ГТ	ГТ (монорежим)
	ХТ	ХТ
		ГТ + ТТ
		ТТ
3	n = 307	n = 307
	ГТ	ГТ (монорежим)
	ХТ	ХТ
		ГТ + ТТ
4	n = 167	n = 167
	ГТ	ГТ (монорежим)
	ХТ	ХТ
	ТТ	ГТ + ТТ
		ТТ
		ТТ + ХТ

Примечание: * – в монорежиме и любых комбинациях; ** – указаны данные для групп с частотой более 1 %.

продолжили получать данный вид лечения (табл. 4). Терапия первой линии наиболее часто включала монорежимы антиэстрогенов (22,8%) и ИА (20,9%). Второй после ГТ по частоте назначения была ХТ: в монорежиме на первых трех линиях ХТ получали 43,8, 38,1 и 45,3% пациенток соответственно, а 70,1% пациенток продолжали ХТ на четвертой и последующих линиях.

ХТ была представлена монорежимами таксанов (11,7%) и аналогов пиримидина (капецитабин) (4,4%). Среди комбинированных схем самыми распространенными являлись комбинированная ХТ и ГТ + ТТ: доксорубин + циклофосфамид (14,3%), ИА + ингибиторы CDK4/6 (5,2%). Реже назначались комбинации антиэстрогены + ингибиторы CDK4/6 (3,5%) и соединения платины + таксаны (2,9%). На второй и последующих линиях ГТ в монорежиме оставалась наиболее часто назначаемой, но с каждой линией увеличивался удельный вес ХТ, преимущественно за счет таксанов и аналогов пиримидина. На второй и третьей линиях большинство пациенток продолжали получать монотерапию антиэстрогенами (24,1 и 24,8% соответственно), ИА (18,1 и 13,4% соответственно) и таксанами (17,7 и 16,0% соответственно). Частота применения монотерапии аналогами пиримидина увеличивалась от 8,3% на второй линии до 20,4% пациенток на четвертой и последующих линиях. Из комбинированных схем на второй линии наиболее часто применялись ингибиторы CDK4/5 с фулвестрантом (8,6%) и ИА (5,1%). Менее 3% пациенток получали соединения платины + таксаны (1,9%), аналоги гонадотропин-рилизинг гормона + ИА (1,1%) и другие виды терапии.

На четвертой и последующих линиях чаще, чем на предыдущих, назначались ХТ в монорежимах (таксаны,

аналоги пиримидина), а также комбинации ГТ с таргетными препаратами (ингибиторы CDK4/6 в комбинации с ИА/фулвестрантом). Практически не применялись антрациклин-содержащие схемы.

На первой и второй линиях большинство пациенток получали анастрозол (17,9 и 16,6% соответственно); медианы продолжительности терапии составили 11,1 и 17,9 месяца соответственно. Второй по частоте применения на первой линии была комбинация доксорубин + циклофосфамид (13,8%), на второй линии – паклитаксел (13,9%). Третьим по распространенности режимом была монотерапия фулвестрантом (9,5 и 13,1 на первой и второй линиях соответственно). Тамоксифен получали 8,8 и 7,0% пациенток на первой и второй линиях соответственно.

На третьей, четвертой и выше линиях большинство пациенток получали фулвестрант (18,4 и 23,6% соответственно). От 5 до 10% пациенток на второй и последующих линиях получали фулвестрант в комбинации с рибоциклибом или палбоциклибом. Вторым по частоте назначений препаратом на третьей линии был анастрозол (10,5%), на четвертой и последующих линиях – паклитаксел и эрибулин (по 16,6%). На четвертой линии возрастала частота применения ХТ, преимущественно капецитабина и доцетаксела (15,9 и 12,1% соответственно).

При оценке фармакотерапии в подгруппе пациенток старше 65 лет было показано, что пожилые пациентки почти в 2 раза реже получали ХТ в монорежиме на первой линии по сравнению с более молодыми пациентками (50,1% против 27,7%). На второй линии больше пожилых пациенток получали ХТ (31,3%), различия с пациентками моложе 65 лет на третьей и последующих линиях отсутствовали. Кроме того, в возрастной подгруппе старше 65 лет крайне редко назначались препараты платины, антрациклин-содержащие комбинации, циклофосфамид. Пациентки с заболеванием *de novo* в 3 раза чаще, чем пациентки с рецидивом заболевания, получали комбинацию антрациклины + циклофосфамид на первой и третьей линиях терапии. У пациенток с первичной и вторичной резистентностью к ГТ чаще, чем у чувствительных пациенток, проводилась монотерапия таксанами или аналогами пиримидина.

Обсуждение

В основе методологии настоящего исследования лежало формирование анонимизированной интегрированной базы данных пациенток с метастатическим РМЖ с помощью технологий ИИ. Этот подход является важным источником данных для изучения результатов оказания медицинской помощи в условиях РМП вне интервенции. Преимуществами данного проекта являются: большая выборка пациенток с различными клинико-анамнестическими особенностями, возможность использования полученных данных для планирования дальнейших оценок эффективности терапии в РМП, а также генерализуемость данных для Российской Федерации. Данный проект представляет собой пилотное для Российской Федерации исследование, поэтому при его выполнении происходила отработка методологии и оценка ограничений. Среди ограничений следует отметить ретроспективный несравнительный характер исследования, вероятность информационной систематической ошибки (information bias)

при автоматизированном формировании интегрированной базы данных. Кроме того, нельзя исключить вероятность ошибок в записях медицинских карт, неполноты данных, отсутствия фактического приема назначенной терапии и (или) ее изменений в динамике (прерывания, отмены и т.д.).

Результаты проведенного исследования позволяют отследить сформировавшиеся в последние годы тренды в лечении пациенток с мРМЖ, хотя обнаруживаются отличия от российских и зарубежных наблюдательных программ. Так, например, в опубликованных результатах конференции RUSSCO «Рак молочной железы» [12] при сравнении периодов 2014–2017 и 2018–2021 годов указывается на тенденцию к снижению частоты назначения моно-ГТ на ранних линиях: с 85,9 до 40,5% на первой линии и с 72,8 до 25,7% на второй линии. По мнению авторов, этот тренд может быть связан с регистрацией и внедрением в практику ингибиторов CDK4/6 [12]. По данным немецкого наблюдательного регистра OPAL (NCT03417115) [13], доля пациентов, получавших моно-ГТ на первой линии в 2018–2020 годах, была существенно ниже, чем в российских наблюдательных программах: 19% в 2018-м, 18% в 2019-м, и всего 11% в I квартале 2020 года [13]. Анализ фармакотерапии в нашем исследовании демонстрирует высокую частоту применения ГТ в монорежиме на ранних линиях (47,0, 46,7 и 42,4% на первой, второй и третьей линиях соответственно). Также следует отметить большие доли пациентов, получавших ХТ на первых двух линиях (43,8 и 38,1% пациентов соответственно) [12]. По данным OPAL, доли пациентов, получавших ХТ на первых трех линиях, были существенно ниже: 20, 16 и 13% в 2018, 2019 и 2020 году соответственно [13].

Согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям [7, 9–11], комбинация ингибиторов CDK4/6 с ИА или фулвестрантом является предпочтительной опцией первой и второй линий лечения, учитывая значимый выигрыш в безрецидивной выживаемости и приемлемый профиль токсичности. По результатам проведенного исследования можно отметить достаточно низкую частоту применения ингибиторов CDK4/6 (9,0, 14,8 и 10,8% на первых трех линиях соответственно) в рутинной клинической практике в России. Для сравнения, по данным регистра OPAL, в Германии с 2018 по 2020 год частота применения ингибиторов CDK4/6 на первой линии терапии составляла от 62% до 76% [13]. Факторами, влияющими на выбор терапии в пользу ХТ против ингибиторов CDK4/6, были более молодой возраст, потребность в достижении быстрой ремиссии и наличие висцеральных метастазов. Пожилым и ослабленным пациентам чаще назначали ГТ вместо ингибиторов CDK4/6 [13]. Остается неоднозначным вопрос о причинах слабого внедрения ингибиторов CDK4/6 в рутинную клиническую практику в России.

Результаты проведенного исследования показали, что на этапе диагностики недостаточно широко внедрено тестирование на биомаркеры, в частности индекса пролиферативной активности Ki-67 и мутации в генах *PIK3CA*. Последнее является ключевым для прогнозирования течения заболевания и решения вопроса о назначении аллелисиба в комбинации с фулвестрантом у пациентов с резистентностью к ГТ. Частота встречаемости мутаций гена *PIK3CA*, по мировым данным, составляет 40,5% у па-

циентов, в России – от 30,0 до 37,0% [13]. По результатам нашего исследования только 2,4% пациентов был выполнен тест на мутации гена *PIK3CA*. Аллелисиб является рекомендуемой терапевтической опцией при прогрессировании заболевания после терапии ингибиторами CDK4/6 у пациентов с мутацией *PIK3CA*. Механизм действия аллелисиба заключается в селективном ингибировании киназы PI3K – одного из ключевых белков сигнального пути PI3K/AKT/mTOR. Эверолимус – препарат, который действует на другой ключевой белок этого сигнального пути (mTOR) [12]. В проведенном исследовании 1,44 и 6,37% пациентов получали комбинацию эверолимус + эксеместан на третьей и четвертой и выше линиях соответственно, но не зарегистрировано случаев назначения аллелисиба.

Демографические и другие характеристики пациентов в настоящем исследовании существенно не отличаются от таковых в других наблюдательных исследованиях, проведенных в Российской Федерации и за рубежом. По данным литературы, пациенты с мРМЖ, как правило, имеют медиану возраста в пределах 55–60 лет [12, 14–16], что согласуется с полученными результатами (медиана 59 лет). Основные представители популяции – предлеченные пациенты с рецидивом заболевания (по данным литературы, от 60 до 87%), на долю первично-метастатического процесса приходится меньшая часть [12, 14, 16]. Реже встречаются альтернативные варианты, например в исследовании S. Mougalian [17] по изучению эффективности эрибулина у пациентов с мРМЖ с прогрессированием после терапии ингибиторами CDK4/6 63,5% пациентов в популяции были с впервые выявленным метастатическим статусом [17]. Основными локализациями метастатического процесса являются кости, печень и множественные метастазы, встречающиеся более чем у половины пациентов. Метастазы в ЦНС выявляются реже всего (3,4–11,0% случаев) [12, 14–18]. По литературным данным, большая часть популяции с мРМЖ – это, как правило, женщины в постменопаузе (более 70%) [14, 16]. Соотнести эти данные с результатами проведенного исследования сложно, поскольку для 64,8% пациентов эта информация не получена.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что основными видами фармакотерапии в рутинной клинической практике на первых трех линиях остаются ГТ и ХТ с приблизительно равным распределением. Дизайн настоящего исследования не позволяет проанализировать причины, по которым выбор терапии для конкретного пациента был сделан в пользу ХТ.

Ограниченность методологии данного исследования заключается в его ретроспективном несравнительном характере, возможной недостаточной полноте данных для отдельных параметров в ЭМК пациентов, а также относительно небольшом сроке ретроспективного наблюдения. Для получения более полных и унифицированных данных и их соответствующего анализа можно предусмотреть в ЭМК дополнительные поля, например причины досрочного завершения линии терапии, ответ на терапию, продолжительность периода до прогрессирования заболевания. Как упоминалось выше, при досрочном завершении терапии по иным причинам, кроме про-

грессирования заболевания, невозможно использовать результаты анализа продолжительности линий для оценки выживаемости до прогрессирования и, следовательно, делать предположения об эффективности лечения.

При интерпретации и генерализации / обобщении результатов данного ретроспективного исследования необходимо учитывать возможность систематической ошибки.

Заключение

Проведенное исследование является первым опытом применения технологий ИИ в целях ретроспективного анализа данных пациентов с РМЖ в рутинной практике. Исследование продемонстрировало, что в России в рутинной клинической практике – все еще большая частота применения монорежимов ГТ и химиотерапии в первых линиях. Ингибиторы CDK4/6 использовались в 9,0, 14,8% и 10,8% в первых трех линиях соответственно. Полученные данные могут быть использованы для планирования дальнейших оценок эффективности терапии пациенток с HR+ HER2– мРМЖ в рутинной клинической практике.

Список литературы / References

- Karekar S.R., Vazifdar A.K. Current status of clinical research using artificial intelligence techniques: A registry-based audit. *Perspect Clin Res.* 2021 Jan-Mar; 12 (1): 48–52. DOI: 10.4103/picr.PICR_25_20.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. ил. 239 с.
Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Moscow: MNI OI im. P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMI Ts Radiologii» of the Ministry of Health of Russia, 2022. ill. 239 p.
- Harbeck N., Penault-Llorca F., Cortes J. et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers* 5, 66 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
- Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. Решение № 79.

- Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union. Approved by the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 Decision No. 79.
- Gennari A., André F., Barrios CH, Cortés J et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021; 32 (12): 1475–1495.
 - Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11).
Tyulyandin S.A., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Stenina M.B. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. *Malignant tumors: practical guidelines RUSSCO #3s2, 2021 (Volume 11).*
 - Клинические рекомендации МЗ РФ. Рак молочной железы. 2021. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/236> Дата последнего доступа 01.10.2022.
Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Mammary cancer.* 2021. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/236> Last accessed 01.10.2022.
 - Стенина М.Б., Фролова М.А., Жукова Л.Г. Ведение пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы: данные рандомизированных исследований и клинической практики. *Современная онкология.* 2022; 24 (1): 24–29.
Stenina M.B., Frolova M.A., Zhukova L.G. Management of patients with hormone-dependent HER2-negative metastatic breast cancer: data from randomized trials and clinical practice. *Modern Oncology.* 2022; 24 (1): 24–29.
 - Welt A., Thill M., Stickeler E et al. What affects the choice of first-line treatment for hormone-receptorpositive, HER2-negative advanced breast cancer? Data from the German research platform OPAL. *Anal Oncol.* 31 (4): 2020.
 - Соколова Т.Н. с соавт. Клинико-морфологические особенности опухолей молочной железы с мутациями PIK3CA у российских больных: наблюдательное исследование. *Современная онкология.* 2022; 24 (1): 12–23. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201435.
Sokolova T.N. et al. Clinical and morphological features of breast tumors with PIK3CA mutations in Russian patients: an observational study. *Modern Oncology.* 2022; 24 (1): 12–23. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201435.
 - Rajadurai P. et al. PIK3CA Registry: A Noninterventional, Descriptive, Retrospective Cohort Study of PIK3CA Mutations in Patients with Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2–) Advanced Breast Cancer (ABC). Presented at SABC2021. P5–13–25.
 - Baselga J. et al. *N Engl J Med* 2012; 366: 520–529. DOI: 10.1056/NEJMoa1109653.
 - Поддубная И.В., Колядина И.В., Калашников Н.Д. и др. Популяционный «портрет» рака молочной железы в России: анализ данных российского регистра. *Современная онкология.* 2015; 1: 25–29.
Poddubnaya I.V., Kolyadina I.V., Kalashnikov N.D. et al. Population 'portrait' of breast cancer in Russia: analysis of Russian registry data. *Modern oncology.* 2015; 1: 25–29.
 - Darlix A., Louvel G., Fraisse J., Jacot W., Brain E., Debled M. et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br. J. Cancer* 121, 991–1000 (2019). <https://doi.org/10.1093/ncneonc/naaa285>

Статья поступила: 07.11.22

Получена после рецензирования: 10.11.22

Принята в печать: 14.11.22

Сведения об авторах

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., зав. отделом противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: rkodrb@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0996-5995
Фатыхов Руслан Ильгизарович, к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии². E-mail: f_ruslan_j@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7322-8853
Гладков Олег Александрович, д.м.н., онколог, директор³. E-mail: gladkova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1367-2079
Дворкин Михаил Владимирович, зав. хирургическим отделением⁴. E-mail: mvdvorkin@gmail.com
Соловьева Екатерина Петровна, к.м.н., врач-онколог⁵. E-mail: solovyeva_ek@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1224-8105
Чепоров Сергей Валентинович, к.м.н., зав. отделением⁶. E-mail: sergey.cheporov@rambler.ru. ORCID: 0000-0003-2776-4994
Лолейт Алексей Сергеевич, зам. ген. директора по стратегии и развитию⁷. E-mail: a_loleit@pm.me. ORCID: 0000-0001-8328-9839
Рузавина Елена Игоревна, менеджер по локальным исследованиям⁸. E-mail: elena.ruzavina@novartis.com. ORCID: 0000-0001-6265-0509

¹ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан», г. Уфа

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

³ ООО «Эвимед», г. Челябинск

⁴ БУЗ «Клинический онкологический диспансер» Омской области, г. Омск

⁵ БУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск

⁶ БУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль

⁷ ООО «Дата Матрикс», Санкт-Петербург

⁸ ООО «Новартис Фарм», Москва

Автор для переписки: Чепоров Сергей Валентинович.
E-mail: sergey.cheporov@rambler.ru

About authors

Sultanbayev Aleksandr V., PhD Med, head of Dept of Anticancer Drug Therapy¹. E-mail: rkodrb@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0996-5995
Fatykhov Ruslan I., assistant at Dept of General Surgery². E-mail: f_ruslan_j@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7322-8853
Gladkov Oleg A., DM Sci (habil.) oncologist, director³. E-mail: gladkova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1367-2079
Dvorkin Mikhail V., head of Surgical Dept⁴. E-mail: mvdvorkin@gmail.com

Solovieva Ekaterina P., PhD Med, oncologist⁵. E-mail: solovyeva_ek@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1224-8105

Cheporov Sergey V., PhD Med, head of Dept⁶. E-mail: sergey.cheporov@rambler.ru. ORCID: 0000-0003-2776-4994

Loleit Alexey S., deputy CEO of strategy and development⁷. E-mail: a_loleit@pm.me. ORCID: 0000-0001-8328-9839

Ruzavina Elena I., real world evidence manager⁸. E-mail: elena.ruzavina@novartis.com. ORCID: 0000-0001-6265-0509

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Bashkortostan, Russia

² Scientific Research Institute of Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovskiy, Moscow, Russia

³ Evimed Co., Chelyabinsk, Russia

⁴ Clinical Oncological Dispensary of the Omsk Region, Omsk, Russia

⁵ Arkhangelsk Clinical Oncology Centre, Arkhangelsk, Russia

⁶ Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia

⁷ Data Matrix Co., Saint Petersburg, Russia

⁸ Novartis Pharma Co., Moscow, Russia

Corresponding author: Cheporov Sergey V. E-mail: sergey.cheporov@rambler.ru

Для цитирования: Султанбаев А.В., Фатыхов Р.И., Гладков О.А., Дворкин М.В., Соловьева Е.П., Чепоров С.В., Лолейт А.С., Рузавина Е.И. Режимы фармакотерапии пациентов с гормонозависимым (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2–) метастатическим раком молочной железы в рутинной клинической практике (результаты неинтервенционного ретроспективного исследования). *Медицинский алфавит.* 2022; (31): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-7-14>.

For citation: Sultanbayev A.V., Fatykhov R.I., Gladkov O.A., Dvorkin M.V., Solovieva E.P., Cheporov S.V., Loleit A.S., Ruzavina E.I. Pharmacotherapy regimens for patients with hormone-receptor positive (HR+), human epidermal growth factor 2 negative (HER2–) metastatic breast cancer in routine clinical practice (results of non-interventional retrospective study). *Medical alphabet.* 2022; (31): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-7-14>.



Возможности и проблемы цифрового мира мультимодальной интервенционной радиологии молочной железы (обзор)

Н. И. Рожкова^{1,2}, И. И. Бурдина¹, С. Б. Запирова¹, А. Д. Каприн^{1,2}, М. Л. Мазо^{1,2}, С. Ю. Микушин^{1,2}, С. П. Прокопенко^{1,2}, О. Э. Якобс²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

²Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. В статье представлены эволюция внедрения цифровых технологий в систему онкомаммомаммографии, мультимодальные технологии интервенционной радиологии, статистические данные о росте злокачественных новообразований молочной железы в мире и России, показаны преимущества цифровизации лучевой диагностики, междисциплинарной интеграции с технологиями системной биологии «омикс», способствующей развитию нового направления «радиогеномика», а также указано на существующие проблемы внедрения новейших технологий интервенционной радиологии, необходимость подготовки мультимодального специалиста.

Цель исследования. Показать возможности современных цифровых лучевых неинвазивных и инвазивных технологий, а также необходимость междисциплинарной интеграции и подготовки мультимодальных специалистов для раннего выявления и определения фенотипа рака молочной железы, повышающего эффективность выбора адекватной лечебной тактики, направленной на увеличение продолжительности и качества жизни пациенток.

Материалы и методы. Приведены литературные данные о развитии лучевых цифровых методов диагностики заболеваний молочной железы, включающих технологии интервенционной радиологии. Также представлены новые данные о направлении «радиогеномика», родившегося благодаря междисциплинарной интеграции радиологических цифровых систем, интервенционных технологий и высокотехнологичной системной биологии.

Результаты. В обзоре представлено развитие оборудования и лучевых методов раннего распознавания заболеваний молочной железы, основанных на техническом прогрессе, включающем активное внедрение цифровизации и информатизации в медицину. Новые модели искусственного интеллекта выступают в роли помощника врача при скрининге. Показаны преимущества различных вариантов технологий интервенционной радиологии при онкомаммомаммографии для повышения точности патоморфологической диагностики и определения фенотипа опухолей. Приведены последние данные о целесообразности междисциплинарной интеграции «компьютерного зрения» по признакам медицинской визуализации с возможностями системной биологии в определении фенотипа опухоли с достоверностью корреляции 71%.

Заключение. Несомненные преимущества цифровизации и новые возможности интервенционной радиологии в выявлении самых ранних форм заболеваний в междисциплинарном формате открывают перспективу высокоточной диагностики и адекватный выбор органосохраняющей лечебной тактики. Подготовка мультимодального специалиста – лучевого диагноста – радиолога-диагноста и интервенционного радиолога, владеющего широким спектром методов лучевой диагностики, включая проведение инвазивных вмешательств, требует коррекции организационных форм работы, новых образовательных программ не только по специальности, но и по основам цифровизации, что обеспечит рациональное и эффективное использование современных достижений науки и техники.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цифровые технологии, онкомаммомаммография, интервенционная радиология, радиогеномика, проблемы внедрения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Opportunities and challenges of digital world of multimodal interventional breast radiology (review)

N. I. Rozhkova^{1,2}, I. I. Burdina¹, S. B. Zapirova¹, A. D. Kaprin^{1,2}, M. L. Mazo^{1,2}, S. Yu. Mikushin^{1,2}, S. P. Prokopenko^{1,2}

¹National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

The article presents the evolution of the introduction of digital technologies into the oncomammomammography system, multimodal technologies of interventional radiology, statistics on the growth of malignant breast neoplasms in the world and Russia, shows the advantages of digitalization of radiology, interdisciplinary integration with omix systems biology technologies, which contributes to the development of a new direction of radiogenomics, and also points out the existing problems of introducing the latest technologies of interventional radiology, the need to prepare multimodal specialists.

The purpose of the study. To show the possibilities of modern digital radiological non-invasive and invasive technologies, as well as the need for interdisciplinary integration and training of multimodal specialists for the early detection and determination of the phenotype of breast cancer, increasing the effectiveness of choosing adequate treatment tactics aimed at increasing the duration and quality of life of patients.

Materials and methods. There are given literary data on development of radiological digital methods of diagnostics of breast diseases, including technologies of interventional radiology. New data are also presented on the direction of radiogenomics, born due to the interdisciplinary integration of radiological digital systems, interventional technologies and high-tech systems biology.

Results. The review presents the development of equipment and radiological methods for early recognition of breast diseases, based on technical progress, including the active introduction of digitalization and informatization in medicine. New models of artificial intelligence act as a physician assistant in screening. Advantages of various versions of interventional radiology technologies in oncomammomammography are shown to increase accuracy of pathomorphological diagnostics and determination of tumor phenotype. The latest data on feasibility of interdisciplinary integration of «computer vision» on signs of medical imaging with capabilities of systems biology in determination of tumor phenotype with correlation validity in 71% are given.

Conclusions. The undeniable advantages of digitalization and the new capabilities of interventional radiology in detecting the earliest forms of diseases in an interdisciplinary format open the prospect of high-precision diagnostics and an adequate choice of organ-saving therapeutic tactics. The training of a multimodal specialist – radiologist – radiologist-diagnostics and interventional radiologist, who has a wide range of methods of radiological diagnostics, including invasive interventions, requires correction of organizational forms of work, new educational programs not only in the specialty, but also in the basics of digitalization, which will ensure the rational and effective use of modern achievements of science and technology.

KEYWORDS: digital technologies, oncomammomammography, interventional radiology, radiogenomics, problems of implementation.

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

За последние годы большинство стран мирового сообщества обеспокоено проблемой роста ЗНО и, в частности, ранней диагностикой и профилактикой рака молочной железы. По данным Всемирной организации здравоохранения, Международного агентства по изучению рака и онкологической базы данных Globocan, в 2020 году в мире выявлено ЗНО в среднем 201,0 на 100 тыс. человек, смертность – 100,7 на 100 тыс. человек, заболеваемость в США – 362,2, смертность – 86,3, в странах Западной Европы заболеваемость – 325,0, смертность – 103,3, в РФ заболеваемость – 234,3, смертность – 113,7 на 100 тыс. человек. Только за год в мире выявлено 2,1 млн новых случаев рака молочной железы, который стал причиной смерти около 627 тыс. женщин [Globocan, 2020; 1, 11, 12, 16, 18].

В России к 2020 году рак молочной железы сохраняет лидерство среди других локализаций. Прирост заболеваемости раком молочной железы за 10 лет достиг почти 38 %. В 2020 году распространенность достигла 500,3 на 100 тыс. человек, в абсолютных числах – 734 587 больных РМЖ [1–5].

Системная диспансеризация в РФ с внедрением маммографии в 2020 году привела к выявлению ранних форм РМЖ в 71,6 % случаев, снижению смертности за последние 20 лет – на 20,2 %.

С приходом маммографии в клиническую медицину началась новая эра в онкологии – выявление непальпируемых образований изменило работу онколога и хирурга. Они уже не могли полагаться на данные осмотра и пальпации при выполнении хирургических операций. Возникла необходимость в помощи рентгенологов, обеспечивающих маркировку и получение информативного тканевого материала.

Этому способствовали активные научные исследования по созданию современного цифрового оборудования, инструментария и совершенствованию методических особенностей выполнения инвазивных процедур. Точность диагностики методиками прецизионной интервенционной радиологии достигает 100 % за счет получения объемного информативного клеточного и тканевого материала на дооперационном этапе. Междисциплинарный формат исследований способствовал развитию новых высокоэффективных направлений, уточняющих фенотип опухоли, в корне меняющих выбор адекватной лечебной тактики.

Направление «интервенционная радиология» зародилось более 30 лет назад в связи с необходимостью проведения рентгенохирургических манипуляций под рентгенологическим контролем при заболеваниях сосудов. Возможности медицины значительно возросли, и успехи были настолько очевидны, что это направление стало развиваться очень активно. Оно не обошло стороной и маммологию, поскольку молочная железа, хотя и орган визуальной локализации, но изменения его структуры стали выявляться лишь при внедрении рентгеновской маммографии, под контролем которой и стали осуществляться инвазивные вмешательства с высокой точностью попадания в очаг неблагополучия. Поначалу для этого использовали рентгеновские снимки, позже цифровая маммография изменила ситуацию. Точность попадания в очаг значительно повысилась, упростилась процедура проведения исследования [6–14].

Все это в полной мере отразилось и на необходимости формирования новой модели системы обследования молочной железы с учетом особенностей структуры работы для сокращения диагностического маршрута и более рационального применения новейших цифровых методов исследования [15–21].

Первые шаги освоения маммографии показали необходимость совершенствования в первую очередь диагностического оборудования. Оно шло от попытки использовать универсальные рентгеновские штативы, снабженные рентгеновской трубкой с вольфрамовым анодом, генерирующим жесткое излучение, неадекватное для исследования такого мягкотканного органа, как молочная железа, применения флюоромаммографии до разработки специальных рентгеновских маммографов, среди которых специализированный маммограф МД-РА с рентгеновской трубкой с молибденовым анодом, генерирующим мягкое характеристическое излучение – первый русифицированный вариант, выполненный в рамках межгосударственного контракта с Германией, располагающий специальной стереотаксической установкой для выполнения прицельной биопсии системой «пистолет-игла», обеспечивающей получение информативного материала до 95 % случаев [1, 22].

К настоящему времени в России более 3 тыс. маммографических кабинетов. С целью снижения дозовых нагрузок без потери качества изображения совершенствовались приемники излучения – от безэкранной пленки, специальных вакуумных кассет с низким поглощением рентгеновского излучения, специальных усиливающих экранов из редкоземельных металлов, позволяющих снизить дозовую нагрузку в 50–100 раз. Совершенствовалась и рентгеновская пленка – от двустороннего покрытия РМ-1 до высокочувствительной с односторонним нанесением серебра (Mamorey HT, HDR, HDR Plus фирмы AGFA; Min RL, Min RG фирмы Kodak; JM–МАНС фирмы Fujifilm). Менялись и условия фотолабораторного процесса от ручной обработки пленки до автоматических проявочных машин со специальными режимами работы для маммографии, что обеспечивало высокое качество и отсутствие брака. Для повышения контрастности снимка разработаны специальные отсеивающие растры [22].

Одной из важных тенденций настоящего времени является более широкое использование цифровых технологий, создания электронных систем для формирования, передачи и архивирования многочисленных лучевых изображений, эффективность которых превосходит обычную пленочную маммографию. Широкий динамический диапазон и высокая контрастная чувствительность, возможность компьютерной обработки изображений позволяют надежно выявлять даже незначительные изменения в биологических тканях различной плотности, что существенно уменьшает вероятность пропуска патологических изменений, значительно снижает дозовую нагрузку на пациенток, позволяет использовать цифровые аппараты не только для решения диагностических задач, но и в профилактических целях.

В целом проведенная работа по совершенствованию рентгенологических методик для обследования молочной железы позволила получать высококонтрастное изображение, что значительно повысило точность дооперационной

диагностики непальпируемых заболеваний при низкой дозе облучения и позволило использовать метод для осуществления скрининга, уточненной диагностики, а также для проведения высокоинформативных инвазивных вмешательств.

Одним из ограничений маммографии является суперпозиция тканей, которая может привести к пропуску развивающегося рака. К снижению чувствительности метода на 30–40% может приводить и высокая маммографическая плотность, что повышает риск пропустить рентгенонегативный рак в 6–13% случаев [1, 49]. В этой связи активно развиваются рентгенологические технологии послойного изучения структуры молочной железы – томосинтез. В большинстве работ показано, что цифровой томосинтез молочной железы является более чувствительным методом выявления рака молочной железы, чем обзорная цифровая маммография у женщин со средним риском развития рака молочной железы. Томосинтез повышает на 40% распознавание мельчайших деталей на снимке и не требует дополнительной обзорной маммографии [14, 23–27].

Инвазивные процедуры под контролем уточненной топической диагностики под контролем томосинтеза более прецизионны и позволяют получать материал из патологических очагов чрезвычайно малого размера.

Эффекта суперпозиции тканей лишены современные опции еще одной технологии цифровой маммографии – контрастной двуэнергетической спектральной маммографии (CESM). Среди несомненных ее преимуществ выделяются ситуации при сложной визуальной картине, соответствующей – BIRADS 4–5, при плотном фоне для визуализации перестройки структуры и истинных размеров опухоли, при подозрении на мультицентрический рост, при рентгенонегативном раке, для уточнения формы роста, при ограниченно растущем и инфильтративном раке, который на обзорной маммограмме выглядит как участок узловой мастопатии, для снижения количества интервенционных вмешательств за счет улучшения визуализации очаговой патологии при выраженных формах мастопатии. К недостаткам следует отнести инвазивность технологии, токсичность, необходимость предварительного анализа крови на креатинин, некоторое повышение дозы, удлинение времени исследования, удлинение времени врача для интерпретации полученного изображения, возможность получения артефактов [13]. При этом необходима безупречная работа оборудования. В целом технология CESM дает дополнительную информацию, благодаря чему постепенно внедряется в клиническую практику, особенно с учетом ряда ограничений МРТ-исследования молочных желез [36–38].

Наряду с широким использованием рентгенологических методик параллельно развиваются технологии ультразвукового исследования (УЗИ). Помимо радиационной безопасности, оно обладает целым рядом преимуществ при исследовании структуры тканей плотной молочной железы молодых женщин, при выраженных проявлениях мастопатии с высокой маммографической плотностью [28, 29].

Доплерсонография, дуплексное сканирование, позволяющие определять качественные и количественные параметры кровотока сосудистой системы, трехмерная реконструкция изображения дает возможность получе-

ния наглядного виртуального представления топографо-анатомических взаимоотношений между структурами. Соноэластография позволяет по эластичным свойствам тканей оценить плотность, снизить частоту биопсий с диагностической целью [30–35].

Новые возможности 3D – автоматизированного ультразвукового панорамного сканирования дали возможность совместного планирования хода инвазивных вмешательств на основе компьютерного анализа сохраненных трехмерных изображений, а также облегчения проведения хирургических процедур.

Среди методов ядерной медицины особое место занимает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). А также современные гибридные варианты объединения с КТ – ПЭТ/КТ. В отличие от традиционных радиологических процедур, эти технологии дают возможность проводить количественный анализ и визуализировать функцию органа на метаболическом уровне, что позволяет определить причину болезни до проявления соматических симптомов.

Таким образом, сочетание высокоинформативных неинвазивных цифровых методов исследования позволяет значительно улучшить результаты диагностики на дооперационном этапе.

Однако для более точной дифференциальной диагностики и выбора оптимального эффективного щадящего лечения необходимо получение клеточного и тканевого материала из опухоли, который может быть получен лишь при инвазивных вмешательствах, занимающих особое место среди научных и практических направлений радиологии.

В настоящее время в службе лучевой диагностики ежегодно выполняется несколько сотен миллионов исследований. Среди них в 30% случаев есть необходимость в инвазивных вмешательствах, в том числе на молочной железе.

Интервенционная радиология – многоаспектное мультимодальное направление является ярким примером комплексирования и интеграции, казалось бы, несовместимых специальностей – лучевой диагностики и хирургии. Тем не менее многолетний опыт работы смежных специалистов в той или иной области показал его преимущества в возможности выполнять одновременно щадящую экономичную диагностику и лечение под объективным визуальным контролем лучевых методов исследования [1, 39–43].

Внедрение интервенционной радиологии принесло тысячи спасенных жизней, сотни тысяч сэкономленных средств, снижение инвалидизации и повышение качества жизни.

В широкий спектр инвазивных технологий входят методики с искусственным контрастированием и без него. Поскольку обзорная рентгенография и ультразвуковое исследование молочной железы в силу ее малой плотности и низкой контрастности имеют ряд ограничений, возникла необходимость в развитии интервенционных методик с использованием контрастных веществ. Сюда относится дуктография – методика искусственного контрастирования млечных протоков при синдроме патологической секреции из соска для поиска начальных признаков рака и других изменений в протоке. Дуктография (ДГ) является «золотым стандартом» в выявлении внутрипротоковой патологии [48–53].

К методам верификации непальпируемых образований молочной железы относятся различные варианты биопсий без искусственного контрастирования. Среди них – прицельная тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) непальпируемых образований, толстоигольная биопсия – трепан-биопсия на стереотаксических установках с точностью попадания до 1 мм с помощью системы «пистолет-игла» и вакуумная аспирационная биопсия, которые позволяют получать материал не только для цитологического, но и гистологического исследования, а также получать тканевые факторы прогноза до начала лечения – индекс плоидности, показатели клеточного цикла, уровни и соотношение пролиферации и апоптоза, рецепторы гормонов и прочее с целью определения фенотипа опухоли и выбора оптимальной комбинации лечебных мероприятий для благоприятного прогноза.

Вакуумная аспирационная биопсия является альтернативой секторальной резекции и позволяет в амбулаторных условиях удалять доброкачественные непальпируемые образования. Внутритканевая маркировка непальпируемых образований специальными мандренами в виде гарпуна обеспечивает точное удаление интересующего участка молочной железы и облегчает патоморфологу поиск непальпируемого участка ткани молочной железы. Последующая рентгенография удаленного сектора молочной железы подтверждает полноту хирургического вмешательства [1, 44–47].

По результатам методов визуализации для получения клеточного материала из солидных образований малых размеров или аспирата кистозных полостей производят *тонкоигольную аспирационную биопсию* (ТАБ) под УЗ-наведением в режиме реального времени. Содержимое из кистозных полостей аспирируют полностью. Пневмокистография и склерозирование кисты заменяют секторальную резекцию в большинстве случаев [1].

Но технология ТАБ не позволяет получить объемный клеточный материал из образования малых размеров и (или) низкой плотности, поэтому при неоднозначном заключении цитологического исследования для уточнения диагноза путем гистологического исследования, а также для ИГХ-исследования применяют *трепан-биопсию* под контролем лучевых методов после предварительной местной инфильтрационной анестезии.

Для выполнения трепан-биопсии под рентгенологическим контролем используют аналоговый или цифровой рентгеновский маммографический аппарат со стереотаксической приставкой, набор биопсийных игл калибром 12G, 14G, 16G, биопсийный пистолет.

Для трепан-биопсии образований под УЗ-наведением в режиме реального времени используют УЗ-сканеры, иглы и пистолет.

Вакуумную аспирационную биопсию (ВАБ) производят при помощи вакуумного биопсийного устройства под рентгенологическим контролем – на цифровом рентгеномаммографическом аппарате со стереотаксической приставкой или под УЗ-контролем в зависимости от визуализации объекта. По окончании биопсии в зону извлеченного биоптата устанавливают рентгеноконтрастный маркер-скобку.

Для *внутритканевой предоперационной маркировки* непальпируемых образований под рентгенологическим или сонографическим контролем используют локализационные иглы и аксессуары для предоперационной маркировки.

Наиболее эффективны эти методики при работе специально подготовленного мультимодального специалиста, владеющего широким спектром инвазивных и неинвазивных лучевых технологий, когда один и тот же врач проводит клинический осмотр, оценку рентгеномаммограмм, все виды УЗ-исследований, осуществляет необходимые инвазивные процедуры. Это исключает ограничения методов, сокращает время обследования и обеспечивает выдачу заключения в течение одного дня, повышает точность диагностики с 75 до 98%.

Эффективность инвазивных технологий зависит от множества причин, включающих не только высокую маммографическую плотность, но и локализацию образования, вариант проявления рака – в виде узла или кальцинатов, правильный выбор калибра иглы, метод визуализации – рентгенологический или УЗ, МРТ и, конечно, опыт врача.

В среднем чувствительность трепан-биопсии на рентгеновской стереоустановке при непальпируемом раке молочной железы (НРМЖ) в виде локального скопления микрокальцинатов составляет 96,4% (95% ДИ: 90,0–98,8%), специфичность – 100,0% (95% ДИ: 96,8–100,0%), точность – 98,5% (95% ДИ: 95,6–99,5%), PPV – 100,0% (95% ДИ: 95,5–100,0%), NPV – 97,5% (95% ДИ: 92,8–99,1%) [79].

При трепан-биопсии под сонографическим контролем чувствительность составляет 97,5% (95% ДИ: 87,1–99,6%), специфичность – 100,0% (95% ДИ: 93,0–100,0%), точность – 98,9% (95% ДИ: 93,9–99,8%), PPV – 100,0% (95% ДИ: 91,0–100,0%), NPV – 98,0% (95% ДИ: 89,9–99,7%) [79].

Лучевое обследование с применением инвазивных процедур повышает информативность комплексного обследования при НРМЖ и составляет: чувствительность – 96,8% (95% ДИ: 92,0–98,4%), специфичность – 100% (95% ДИ: 97,7–100,0%), точность – 98,6% (95% ДИ: 96,5–99,5%), PPV – 100,0% (95% ДИ: 96,9–100,0%), NPV – 97,7% (95% ДИ: 94,1–99,1%) [79].

Патоморфологическое исследование включает цитологическое исследование выделений из соска, материала пунктата, отпечатков биоптата, гистологическое исследование, проводимое с целью определения особенностей тканевого субстрата, иммуногистохимическое исследование (ИГХ) при РМЖ оценивает биологическую характеристику опухоли и определяет тканевые факторы прогноза.

Полноценное получение тканевого материала в настоящее время играет особую роль, поскольку параллельно с цифровыми технологиями бурно развивается системная биология, благодаря которой последние научные разработки в области молекулярной генетики в корне изменили представления о механизме канцерогенеза, отчасти объясняющие сложности диагностики, связанные с многоликостью непальпируемого рака молочной железы, который, в свою очередь, определяется фенотипом опухоли.

В работе авторов Н.И. Рожковой, И.И. Бурдиной, С.Б. Запировой, П.Г. Лабазановой, М.Л. Мазо, С.Ю. Микушина, С.П. Прокопенко, О.Э. Якобс (2020) [54], показано многообразие проявлений непальпируемого рака молочной железы,

создающее сложности диагностики и выбора лечебной тактики. Авторами представлена многоликость проявлений непальпируемого рака молочной железы по результатам анализа комплексного клинικο-рентгено-соно-патоморфологического и молекулярно-генетического обследований 1212 больных без клинических проявлений заболевания молочной железы, в том числе 708 больных непальпируемым раком разных молекулярных подтипов, проявляющихся многообразием вариантов – узловой формой роста (40,1%); скоплением микрокальцинатов (17,5%); участком локальной тяжистой перестройки структуры (31,2%); раком, сопровождающимся патологической секрецией (6,6%); рентгено-негативным раком (4,6%). При распределении по стадиям – 70,3% были T1N0M0, в 25% – TisN0M0 и микроинвазивный рак. Для дифференциальной диагностики использовались высокотехнологичные радиологические методики – 3D – рентгенологический и ультразвуковой томосинтез, технологии интервенционной радиологии. Эффективная дооперационная диагностика позволяла осуществлять адекватное органосберегающее лечение, включая онкопластическую хирургию, высокомогущностную лучевую терапию и современное таргетное лекарственное лечение, своевременную реабилитацию и профилактику.

В заключение авторы подтвердили многоликость проявлений непальпируемого рака молочной железы и показали необходимость знания его вариантов для применения эффективных инвазивных методов, способствующих определению фенотипа опухоли, влияющего на адекватный выбор своевременного органосберегающего лечения, сохраняющего пациенткам жизнь и ее качество [14, 54].

Подобные исследования невольно ставят вопрос: почему рак проявляется у разных людей по-разному? Почему формируются те или иные структуры, почему у разных индивидуумов формируются разные варианты опухолевого узла, а у других – микрокальцинаты в виде оксалатов кальция, характерных для доброкачественных заболеваний, или фосфатов кальция, характерных для злокачественных заболеваний, и что за этим стоит [55–59]?

На многие из этих вопросов может ответить радиогеномика – активно развивающееся научное мультидисциплинарное направление системной биологии, «компьютерное зрение», объединяющее возможности цифровой радиологии, лучевой диагностики и молекулярной генетики.

Технологии радиогеномики осуществляют интеллектуальный анализ множества параметров абсолютно индивидуальной генетической информации об опухоли или метастазе, визуальной и инвазивной информации, создающей модель интегративного портрета рака молочной железы для повышения точности диагностики, оценки степени риска, прогнозирования ответа на терапию и оптимизации интервалов мониторинга [60–62].

Радиогеномика по комплексу признаков медицинской визуализации и экспрессии генов, характерных для каждого фенотипа рака молочной железы, составляет радиогеномную карту, где с большой долей вероятности по визуальным признакам различных цифровых лучевых методов можно предположить фенотип опухоли [63–64].

Целью радиогеномики является разработка визуальных биомаркеров, включающих как фенотипические, так и ге-

нотипические параметры, которые могут предсказывать риск и результаты лечения пациентов и тем самым лучше стратифицировать пациентов для более адекватной терапевтической помощи [63, 65].

Первая статья опубликована японскими авторами в 2012 году [66]. S. Yamamoto, D. D. Maki, R. L. Korn, M. D. Кuo впервые в рамках пилотного многоцентрового проекта по онкологии в 2012 году провели радиогеномный анализ у 10 больных раком молочной железы, которым проведена предоперационная МР DCE визуализация, и продемонстрировали жизнеспособность подхода радиогеномики для корреляции экспрессии генов с фенотипами изображений. Используя высокоуровневый анализ, авторы установили связь признаков визуализации и экспрессии генов, где показано, что 21 из 26 предварительно выбранных признаков визуализации достоверно коррелировали в 71% из 52231 высоковариабельных экспрессируемых генов [70, 72]. При анализе корреляции МРТ визуальных признаков рака молочной железы и прогностических молекулярных показателей 12 МРТ-специфических черт рака достоверно коррелировали (ложное обнаружение, норма менее 0,25) с прогностическими молекулярными показателями.

Позже рядом исследователей (более 180 публикаций) на основе разработанной радиогеномной карты, связывающей разные признаки медицинской визуализации РМЖ – размеры опухоли, форма, очертания и пр. с экспрессией генов, отражающих молекулярные подтипы – люминального А, В, HER2+ и –, TN рака, а также показатели рецидива РМЖ, в 71% случаев показана достоверная их корреляция [67–68].

Эти исследования будут продолжены при повышении информативности радиологических технологий. Их цель – понимание механизмов формирования тех или иных визуальных структур, выяснение причин формирования разных проявлений рака – тяжистая перестройка структуры, опухолевый узел, кальцинаты – у разных индивидуумов. Автоматизированная обработка как можно большего числа признаков приблизит к пониманию процесса, который отражается на мониторе. И благодаря полученным данным и технологиям интервенционной радиологии мы уже на этапе диагностики сможем предсказать степень риска рецидива и степень агрессивности опухоли, провести необходимое более полное обследование на долечевом этапе. Только глубокие знания дают понимание механизмов развития злокачественных новообразований, а зная цепочку канцерогенеза, можно прервать ее и предотвратить развитие рака.

Последние данные о возможности различия фенотипов первичного очага в молочной железе и вторичного метастаза в аксиллярной области изменили привычный стереотип выполнения ТАБ для получения клеточного материала из метастаза на необходимость выполнять толстоигольную биопсию с целью изучения тканевого материала, проведения ИГХ или ОТ-ПЦР-исследования для уточнения фенотипа. Выявление более злокачественного фенотипа меняет выбор лечебной тактики на более агрессивную, что в корне меняет показатели прогноза выживаемости [61, 62].

Современные возможности алгоритмов компьютерного зрения и автоматизированные подходы для извлечения данных визуализации из комплекса различных лучевых методов диагностики, их интеллектуального анализа помо-

гают оценить множество качественных и количественных особенностей, которые находятся за пределами человеческого восприятия и позволяют увеличить пропускную способность больших объемов данных изображений. Однако на сегодняшний день результаты этих алгоритмов компьютерного зрения еще несовершенны, недостаточно воспроизводимы из-за отсутствия единого унифицированного протокола изображения и стандартизации критериев полученной информации [69–74], ограниченности генетических исследований из-за их дороговизны [75].

До сих пор большинство доступных исследований в области радиогеномики являются ретроспективными и включают небольшие группы пациентов (до 100), и поэтому выводы, которые сделаны, ограничены [76].

В этой связи более крупные проспективные исследования оправданны для оценки эффективности реализации этих возможностей в клинической практике. И этим занимаются Центр развития трансляционной науки при Национальных институтах здравоохранения (NIH, 2011) и программа стратифицированной медицины Cancer Research UK (Cancer Research UK, 2013), российские исследователи, которые вносят серьезный вклад в развитие биологических систем omics [77].

Таким образом, цифровые неинвазивные и инвазивные лучевые технологии, междисциплинарная интеграция привели к возможности решать вопросы более тонкой диагностики по результату комплексной медицинской визуализации и генетических исследований.

Однако, несмотря на бесспорные преимущества, темпы внедрения цифровых технологий и интервенционной радиологии невысокие в связи с тем, что ею занимаются врачи различных специальностей – рентгенологи, хирурги, гинекологи, онкологи, специалисты по УЗИ-диагностике, не имеющие соответствующей подготовки, в помещениях, не соответствующих санитарным нормам и нормам радиационной безопасности. Эта многопрофильность затрудняет анализ дел на местах, поскольку существуют разные формы отчетности и разные ведомства, которым подчиняются разные специалисты.

Кроме того, технологии интервенционной радиологии довольно сложные и трудоемкие, требуют приобретения специальных практических навыков, что ставит вопрос о необходимости знаний в области лучевой диагностики и хирургии.

Также сдерживают внедрение порой неосведомленность врачей о преимуществах и перспективах развития этих новейших направлений, слабая материально-техническая база, разный уровень развития здравоохранения в отдаленных регионах России, отсутствие нормативных документов, регламентирующих ее деятельность, осуществляющих анализ состояния службы.

Несомненные преимущества и новые возможности требуют особого уровня организации рабочих мест, функционирования кабинетов, подготовки мультимодального специалиста – лучевого диагноста – радиолога-диагноста и интервенционного радиолога, владеющего широким спектром методов лучевой диагностики, включая проведение инвазивных вмешательств, что обеспечивает максимальный лечебно-диагностический и экономический эффект.

Многообразие бурно развивающихся новых технологий, включающих цифровые и информационные системы, заставляет постоянно перестраивать и корректировать систему непрерывного образования и подготовки кадров, создавать новые программы обучения на основе междисциплинарной интеграции, проводить школы для специалистов разного профиля с целью исключения разобщенности между ними, приобретения знаний и практических навыков не только в своей узкой области, но и смежных областях. В помощь практикующим специалистам и в целях обучения разрабатываются и внедряются современные информационные системы с технологиями искусственного интеллекта, основанные на сверточных нейросетях, облегчающие работу врача и процессы обучения, позволяющие осуществлять дистанционное консультирование, уточняя вторым мнением диагноз, сокращающие диагностический маршрут для своевременного лечения [78].

Таким образом, несмотря на объективные трудности, благодаря бурному развитию цифровых технологий совершенствуются методы интервенционной радиологии в маммологии. Решение большинства вопросов должно исходить из тенденций современного развития цифрового мира молочной железы, в которой заложена принципиально новая методология, основанная на необходимости разумной кооперации со смежными дисциплинами, в том числе при подготовке мультимодальных врачей нового типа. Появившиеся новые возможности по оптимизации онкомаммо-скрининга позволяют ставить вопрос о патогенетической профилактике заболеваний молочной железы, что определит более высокий уровень качества жизни женщины.

Список литературы / References

1. А.Д. Каприн, Н.И. Рожкова, Нац. руководство. Маммология. Краткое издание. М. ГЭОТАР Медиа. 2021; 376.
HELL. Kaprin, N.I. Rozhkova, National management. Mammalogy. Short edition. M. GEOTAR Media. 2021; 376.
2. Рассказова Е.А., Рожкова Н.И. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2014; 1 (1): 45–51. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2014-1-1-45-51>
Rasskazova E.A., Rozhkova N.I. Screening for early diagnosis of breast cancer. Research and practice in medicine. 2014; 1 (1): 45–51. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2014-1-1-45-51>
3. Monticciolo D.L. Breast Cancer Screening for Average-Risk Women: Recommendations from the ACR Commission on Breast Imaging. D.L. Monticciolo, M.S. Newell, R.E. Hendrick et al. Journal of the American College of Radiology. 2017; Vol. 14 (9). P. 137–143.
4. Wilkinson L, Thomas V et al. Microcalcification on mammography: approaches to interpretation and biopsy. Br J Radiol. 2016 Oct 17. DOI: 10.1259/bjr.20160594.
5. Mammography Quality Standards Act and Program [электронный ресурс]. 2017 <https://www.fda.gov/radiationmittingproducts/mammographyqualitystandards-actandprogram/default.htm>
6. Лабазанова П.Г., Прокопенко С.П., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.А., Рожкова Н.И., Якобс О.Э. Эффективные неинвазивные и инвазивные технологии лучевой диагностики заболеваний молочной железы (обзор). Новости клинической цитологии. 2020; Т. 24, № 1: 23–27.
Labazanova P.G., Prokopenko S.P., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.A., Rozhkova N.I., Jacobs O.E. Effective non-invasive and invasive technologies for radiodiagnosis of breast diseases (review). News of Clinical Cytology. 2020; V. 24, No. 1: 23–27.
7. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics 2019. CA A Cancer J Clin. 2019; 69 (1): 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551> PMID: 30620402
8. Breast cancer. URL <https://www.who.int/cancer/detection/breast-cancer/en> (accessed 16.08.2020). Breast cancer. URL <https://www.who.int/cancer/detection/breast-cancer/en> (accessed 16.08.2020)
9. DeSantis C.E., Ma J., Gaudet M.M., et al. Breast cancer statistics, 2019. CA A Cancer J Clin. 2019; 69: 438–51. <https://doi.org/10.3322/caac.21583> PMID: 31577379.
10. Кушунина Д.В., Калинина А.М., Дроздова Л.Ю. Выявление рака молочной железы в рамках диспансеризации. Профилактическая медицина. 2019; 22 (4): 37–42. <http://dx.doi.org/10.17116/profmed20192204137>
11. Кушунина Д.В., Калинина А.М., Дроздова Л.Ю. Detection of breast cancer in the framework of clinical examination. Preventive medicine. 2019; 22 (4): 37–42. <http://dx.doi.org/10.17116/profmed20192204137>
11. Всемирная организация здравоохранения: Европейское региональное бюро. Всемирный доклад о раке: исследования рака для развития рака (2020). Отчет о Всеобщем охвате услугами здравоохранения https://www.who.int/healthinfo/universal_health_coverage/report/uhc_report_2019.pdf
World Health Organization: Regional Office for Europe. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Development (2020). Universal Health Coverage Report https://www.who.int/healthinfo/universal_health_coverage/report/uhc_report_2019.pdf

12. Хрикак ММ, Абдель-Вахаб М, Атун Р и др. (2021) Медицинская визуализация и ядерная медицина: комиссия по онкологии ланцета. Ланцетный Онкол. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30751-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30751-8)
Hrikak MM, Abdel-Wahab M, Atun R et al. (2021) Medical Imaging and Nuclear Medicine: Lancet Oncology Commission. Lancet Oncol. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30751-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30751-8)
13. Оборудование в глобальной радиологической среде: почему мы терпим неудачу, как мы могли бы добиться успеха. <https://escholarship.umassmed.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1079&context=jgr>
Equipment in the Global Radiological Environment: Why We Fail, How We Might Succeed. <https://escholarship.umassmed.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1079&context=jgr>
14. Под ред. Рожкова Н.И., Каприна А.Д. 100 страниц о многоликости рака молочной железы. М., ГЭОТАР Медиа, 2020; 128.
Ed. Rozhkova N.I., Kaprin A.D. 100 pages about the many faces of breast cancer. M., GEOTAR Media, 2020; 128.
15. David C. Howlett, Adrian P. Brady, Nuria Bargalló, Guy Fija, Steve Ebdon-Jackson & Alexandra Karoussou-Schreiner. Текущее состояние выполнения требований Европейского базового стандарта безопасности (2013/59/Euratom): результаты последующего обследования в европейских отделениях радиологии. European Radiology, volume 12, Article number: 139 (2021).
David C. Howlett, Adrian P. Brady, Nuria Bargalló, Guy Fija, Steve Ebdon-Jackson & Alexandra Karoussou-Schreiner. Current status of implementation of the requirements of the European Basic Safety Standard (2013/59/Euratom): results of a follow-up survey in European radiology departments. European Radiology, volume 12, Article number: 139 (2021).
16. ВОЗ. Основные факты. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/>
WHO. Crayfish. Basic facts. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/>
17. Социально значимые заболевания населения России в 2015 году (Статистические материалы). М.: ЦНИИОЗ, 2017. 64 с.
Socially Significant Diseases of the Russian Population in 2015 (Statistical Materials). M.: TsNIOZ, 2017. 64 p.
18. Bray F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram et al. CA CANCER J CLIN. 2018. P. 1–31.
19. Castells X, Domingo L, Corominas JM, Torá-Rocamora I, Quintana MJ, Baré M, et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: A study from a population-based screening program. Breast Cancer Res Treat. 2015; 149 (1): 237–44. DOI: 10.1007/s10549-014-3208-z.
20. Iwamoto T. Distinct breast cancer characteristics between screen- and self-detected breast cancers recorded in the Japanese. T. Iwamoto, H. Kumamaru, H. Miyata et al. Breast Cancer Res Treat. 2016. No. 56. P. 485–494.
21. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2018. Режим доступа: https://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2018/pdfs/pr263_E.pdf
22. Рожкова Н.И., Каприн А.Д., Важенин А.В., Терновой С.К. Очерки истории Российского общества рентгенологов и радиологов, ЧПОО. 2018; 1–295.
Rozhkova N.I., Kaprin A.D., Vazhenin A.V., Ternovoy S.K. Essays on the history of the Russian Society of Radiologists and Radiologists. 2018; 1–295.
23. Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Микушин С.Ю., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Оценка диагностической эффективности рентгенологического томосинтеза при заболеваниях молочной железы. REJR. 2020; том 9, № 3: 86–92.
Rozhkova N.I., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Mikushin S.Yu., Prokopenko S.P., Jacobs O.E. Evaluation of the diagnostic efficiency of X-ray tomosynthesis in diseases of the mammary gland. REJR. 2020; vol. 9, No. 3: 86–92.
24. Mostafa Alabousi, Nanxi Zha, Jean-Paul Salameh, Lucy Samoilov, Anahita Dehmoobad Sharifabadi, Alex Pozdnyakov, Behnam Sadeghirad, Vivianne Freitas, Matthew D.F. McInnes & Abdullah Alabousi. Digital breast tomosynthesis for breast cancer detection: A diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. European Radiology. 2020; volume 30, pages 2058–2071.
25. Østeras B.H. Average glandular dose in paired digital mammography and digital breast tomosynthesis acquisitions in a population-based screening program: Effects of measuring breast density, air kerma and beam quality. B. H. Østeras, P. Skaane, R. Gullien et al. Phys Med Biol. 2018. Vol. 63 (3): 035006.
26. Phi X.A. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts – a systematic review and meta-analysis. X.A. Phi, A. Tagillico, N. Houssami et al. BMC Cancer. 2018. Vol. 18 (1). P. 380–89.
27. Pisano E.D. Is Tomosynthesis the Future of Breast Cancer Screening? E.D. Pisano. Radiology 2018. Vol. 287. P. 47–48.
28. Мазо М.Л., Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Инвазивная лучевая диагностика рака молочной железы. Тонкоигольная биопсия или трепанбиопсия? Мед. визуализация. 2015; № 4.
Mazo M.L., Rozhkova N.I., Burdina I.I., Zapirova S.B., Prokopenko S.P., Jacobs O.E. Invasive radiodiagnosis of breast cancer. Fine needle biopsy or trepanbiopsy? Med. visualization. 2015; No. 4.
29. Лабазанова П.Г., Буданова М.В., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Микушин С.Ю., Прокопенко С.П., Рожкова Н.И. Маммографическая плотность – маркер повышенного риска развития рака молочной железы. Медицинский алфавит. Диагностика и онкотерапия. 2021; № 19: 41–48.
Labazanova P.G., Budanova M.V., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Mikushin S.Yu., Prokopenko S.P., Rozhkova N.I. Mammographic density is a marker of an increased risk of developing breast cancer. Medical alphabet. Diagnostics and Oncotherapy. 2021; No. 19: 41–48.
30. Гажонова В.Е. Ультразвуковое исследование молочных желез. М. ГЭОТАР Медиа, 2020. 523.
Gazhlova V.E. Ultrasound examination of the mammary glands. M. GEOTAR Media, 2020. 523.
31. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Соавторы: Бурдина И.И., С.Б. Запирова, Мазо М.Л., Прокопенко С.П., Семикопенко В.А., Якобс О.Э. Профилактика – приоритет клинической маммологии. М. СИМК, 2015, 196.
Kaprin A.D., Rozhkova N.I. Co-authors: Burdina I.I., S.B. Zapirova, Mazo M.L., Prokopenko S.P., Semikopenko V.A., Yakobs O.E. Prevention is a priority of clinical mammology. M. SIMK, 2015, 196.
32. Рожкова Н.И., Каприн А.Д. Национальное руководство по маммологии, 2-е изд. ГЭОТАР-Медиа, М. 2016. 496.
Rozhkova N.I., Kaprin A.D. National Guide to Mammology, 2nd ed. GEOTAR-Media, M. 2016. 496.
33. Рожкова Н.И., Мазо М.Л., Якобс О.Э., Микушин С.Ю. Опыт использования виртуальной сонографии молочной железы. Вестник РИР. 2014; № 1: 23–32.
Rozhkova N.I., Mazo M.L., Jacobs O.E., Mikushin S.Yu. Experience in the use of virtual breast sonography. Bulletin of R&R. 2014; No. 1: 23–32.
34. Мазо М.Л., Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Инвазивная лучевая диагностика рака молочной железы. Тонкоигольная биопсия или трепанбиопсия? Мед. визуализация. 2015; № 4.
Mazo M.L., Rozhkova N.I., Burdina I.I., Zapirova S.B., Prokopenko S.P., Jacobs O.E. Invasive radiodiagnosis of breast cancer. Fine needle biopsy or trepanbiopsy? Med. Visualization. 2015; No. 4.
35. Якобс О.Э., Рожкова Н.И., Каприн А.Д. Возможности соноэластографии в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся скоплением микрокальцинатов. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. 2017; 1 (15): 69–75.
Jacobs O.E., Rozhkova N.I., Kaprin A.D. Possibilities of sonoelastography in differential diagnosis of breast diseases accompanied by accumulation of microcalcifications. Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Education. 2017; 1 (15): 69–75.
36. Fallenberg E.M., Dromain C., Diekmann F. et al. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumor size. European Radiology. 2014; 24 (1): 256–264.
37. Рожкова Н.И., Горшков В.А., Мазо М.Л. с соавт. Цифровая маммологическая клиника. Технологии визуализации. Под ред. Н.И. Рожкова, В.А. Горшкова. М.: СИМК, 2012: 151 с.
Rozhkova N.I., Gorshkov V.A., Mazo M.L. et al. Digital mammology clinic. Technologies of visualization. Ed. N.I. Rozhkova, V.A. Gorshkov. M.: SIMK, 2012: 151 p.
38. CEMM Academy 2014 (Contrast Enhanced Spectral Mammography), 13–14 November-Rome, Conference: GE Imaging at work. Sheraton Parco Le Medici Hotel Via Salvatore Rebecchini, Rome, Italy, 13–14 November, 2014.
39. Provenzano E., Ulaner G.A., Chin S.-F. Pet Clinics. 2018. T. 13, No. 3: 325–338.
40. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2018. Режим доступа: https://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2018/pdfs/pr263_E.pdf
41. Mammography Quality Standards Act and Program [электронный ресурс] 2017. Режим доступа: <https://www.fda.gov/radiation-emitting-products/mammography-qualitystandardsactandprogram/default.htm>
42. Monticciolo D.L. Breast Cancer Screening for Average-Risk Women: Recommendations From the ACR Commission on Breast Imaging. D.L. Monticciolo, M.S. Newell, R.E. Hendrick et al. Journal of the American College of Radiology. 2017. Vol. 14 (9). P. 1137–1143.
43. Iwamoto T. Distinct breast cancer characteristics between screen- and self-detected breast cancers recorded in the Japanese. T. Iwamoto, H. Kumamaru, H. Miyata et al. Breast Cancer Res Treat. 2016. No. 56. P. 485–494.
44. Atasoy M.M., Tasali N., Cubuk R., Narin B., Deveci U., Yener N., & Celik L. (2015). Vacuum-assisted stereotactic biopsy for isolated BI-RADS 4 microcalcifications: Evaluation with histopathology and midterm follow-up results. Diagn Interv Radiol., 21 (1), 22–27. DOI: 10.5152/dir.2014.14139.
45. Choi E.R., Han B.K., Ko E.S., Ko E.Y., Choi J.S., Cho E.Y., & Nam S.J. (2015). Initial experience with a wireless ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy device. PLoS ONE, 10 (12), no pagination.
46. Keranen A.K., Haapea M., & Rissanen T. (2015). Ultrasonography as a Guiding Method in Breast Micro-Calcification Vacuum-Assisted Biopsies. Ultrascall Med, 22, 22.
47. McDonald E.S. Effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis Compared with Digital Mammography: Outcomes Analysis From 3 Years of Breast Cancer Screening. E.S. McDonald, A. Ouslimov, S.P. Weinstein et al. JAMA Oncol. 2016. Vol. 2 (6). P. 737–43.
48. Лучевая диагностика в маммологии. Н.И. Рожкова, И.И. Бурдина, А.П. Дабегов и др. М.: СИМК, 2014. 112 с.
Radiation diagnostics in mammology. N.I. Rozhkova, I.I. Burdina, A.R. Dabagov et al. M.: SIMK, 2014. 112 p.
49. Маммология. Национальное руководство. Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 328 с.
Mammology. National leadership. Ed. V.P. Kharchenko, N.I. Rozhkova. M.: GEOTAR-Media, 2009. 328 p.
50. Cho N. Ductographic Findings of Breast Cancer. N. Cho, W.K. Moon, S.Y. Chung et al. Korean J Radiol. 2005. Vol. 6 (1). P. 31–36.
51. Fuchsjäger M.H. Diagnostic management of nipple discharge. M.N. Fuchsjäger, M.O. Philipp, C. Loewe C et al. Wien Klin Wochenschr. 2003. Vol. 115 (2). P. 33–9.
52. Sarica O. Comparison of ductoscopy, galactography, and imaging modalities for the evaluation of intraductal lesions: A Critical Review. O. Sarica, E. Öztürk, H.C. Demirkurek et al. Breast Care (Basel). 2013. Vol. 8 (5). P. 348–354.
53. Wyss P. Papillary lesions of the breast: outcomes of 156 patients managed without excisional biopsy. P. Wyss, Z. Varga, M. Rossle et al. C.J. Breast J. 2014. No. 20. P. 394–401.
54. Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Лабазанова П.Г., Мазо М.Л., Микушин С.Ю., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Многоликость непальпируемого рака молочной железы. Своевременная диагностика, адекватное лечение и профилактика Медицинский алфавит. Диагностика и онкотерапия. № 38. 2020; 34–40.
Rozhkova N.I., Burdina I.I., Zapirova S.B., Labazanova P.G., Mazo M.L., Mikushin S.Yu., Prokopenko S.P., Jacobs O.E. The diversity of non-palpable breast cancer. Timely diagnosis, adequate treatment and prevention Medical Alphabet. Diagnostics and oncotherapy. No. 38. 2020; 34–40.
55. Муйжнек Е.А., Киселёв В.И., Якобс О.Э., Рожкова Н.И., Каприн А.Д., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Мазо М.Л., Прокопенко С.П., Лабазанова П.Г. Эпигенетическое перепрограммирование при фибросклерозе с микрокальцинатами в молочной железе. Своевременная диагностика и лечение (последн. 25.2.19).
Muyzhnek E.A., Kiselev V.I., Yakobs O.E., Rozhkova N.I., Kaprin A.D., Burdina I.I., Zapirova S.B., Mazo M.L., Prokopenko S.P., Labazanova P.G. Epigenetic reprogramming in fibrosclerosis with microcalcifications in the mammary gland. Timely Diagnosis and Treatment (last 25.2.19).
56. Якобс О.Э., Кудинова Е.А., Рожкова Н.И., Боженко В.К. Радиологические технологии и биогенетические маркеры в дифференциальной диагностике заболеваний молочной железы, сопровождающихся скоплениями микрокальцинатов. Вестник РИЦРП. 2017. <http://vestnik.mcr.ru/vestnik/v17/docs/yakobs.pdf>
Jacobs O.E., Kudinova E.A., Rozhkova N.I., Bozhenko V.K. Radiological technologies and biogenetic markers in the differential diagnosis of breast diseases accompanied by accumulations of microcalcifications. Bulletin of Russian Scientific Center for Roentgen Radiology. 2017. <http://vestnik.mcr.ru/vestnik/v17/docs/yakobs.pdf>
57. Cote ML, Ruterbusch JJ, Alesh B, Bandyopadhyay S, Kim E, Albashili B, et al. Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African American women. Cancer Prev Res. 2012; 5 (12): 1375–80. DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-12-0175>
58. Visscher DW, Nassar A, Degnim AC, Frost MH, Vierkant RA, Frank RD, et al. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2014; 144: 205–12. DOI: 10.1007/s10549-014-2862-5
59. Castells X, Domingo L, Corominas JM, Torá-Rocamora I, Quintana MJ, Baré M, et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or

- proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 149 (1): 237–44. DOI: 10.1007/s10549-014-3208-z.
60. Ghasemi M, Nabipour I, Omrani A, Alipour Z, Assadi M. Precision medicine and molecular imaging: new targeted approaches toward cancer therapeutic and diagnosis. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 6 (6): 310–327. Medline, Google Scholar.
 61. Рожкова Н.И., Боженко В.К., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Лабазанова П.Г., Мазо М.Л., Микушин С.Ю., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Радиогеномика рака молочной железы – новый вектор междисциплинарной интеграции лучевых и молекулярно-биологических технологий (обзор). *Медицинский алфавит. Диагностика и онкотерапия*. 2020; № 20, 21–29. Rozhkova N.I., Bozhenko V.K., Burdina I.I., Zapirova S.B., Labazanova P.G., Mazo M.L., Mikushin S. Yu., Prokopenko S.P., Jacobs O.E. Radiogenomics of breast cancer – a new vector of interdisciplinary integration of radiation and molecular biological technologies (review). *Medical Alphabet. Diagnostics and oncotherapy*. 2020; No. 20, 21–29.
 62. Кудинова Е.А., Рожкова Н.И., Кулинич Т.М., Захаренко М.В., Джикия Е.А., Боженко В.К. Интеграция радиологических и молекулярно-биологических технологий обследования женщин с заболеваниями молочных желез. *Вестник РНПЦП*. 2020. Том 20, № 1. Ссылка на статью: http://vestnik.rncpr.ru/vestnik/v20/docs/kudinova_11.pdf
 63. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372 (9): 793–795. Crossref, Medline, Google Scholar.
 64. European Society of Radiology (ESR). Medical imaging in personalised medicine: A white paper of the research committee of the European Society of Radiology (ESR). *Insights Imaging* 2015; 6 (2): 141–155. Crossref, Medline, Google Scholar
 65. Kichko K, Marshall P, Flessa S. Personalized medicine in the U.S. and Germany: awareness, acceptance, use and preconditions for the wide implementation into the medical standard. *J Pers Med* 2016; 6 (2): E15. Crossref, Medline, Google Scholar
 66. Yamamoto S, Maki DD, Korn RL, Kuo MD. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199 (3): 654–663.
 67. Рожкова Н.И., Боженко В.К., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Кудинова Е.А., Лабазанова П.Г., Мазо М.Л., Микушин С.Ю., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Радиогеномика рака молочной железы – новый вектор междисциплинарной интеграции лучевых и молекулярно-биологических технологий (обзор). *Медицинский алфавит. Диагностика и онкотерапия*. 2020; № 20, 21–29. Rozhkova N.I., Bozhenko V.K., Burdina I.I., Zapirova S.B., Kudina E.A., Labazanova P.G., Mazo M.L., Mikushin S. Yu., Prokopenko S.P., Jacobs O.E. Radiogenomics of breast cancer – a new vector of interdisciplinary integration of radiation and molecular biological technologies (review). *Medical Alphabet. Diagnostics and oncotherapy*. 2020; No. 20, 21–29.
 68. Pinker K, Shitano F, Sala E et al. Background. *J Magn Reson Imaging* 2017 Nov 2 [Epub ahead of print]. Zhu Y, Li H, Guo W et al. *Sci Rep* 2015; 5 (1): 17787; Li H, Zhu Y, Burnside ES et al., *Radiology*. 2016; 281 (2): 382–391.
 69. Бусько Е.А., Гончарова А.Б., Рожкова Н.И., Семиглазов В.В., Шишова А.С., Жильцова Е., Зиновьева Г., Белобородова К., Криворотко П.В. Модель системы принятия диагностических решений на основе мультипараметрических ультразвуковых показателей образований молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2020; Т. 66, 653–658.

- Busko E.A., Goncharova A.B., Rozhkova N.I., Semiglazov V.V., Shishova A.S., Zhiltsova E., Zinovieva G., Beloborodova K., Krivorotko P.V. Model of a diagnostic decision-making system based on multiparametric ultrasound indicators of breast formations. *Issues of Oncology*. 2020; Т. 66, 653–658.
70. Yamamoto S, Han W, Kim Y et al. Breast cancer: radiogenomic biomarker reveals associations among dynamic contrast-enhanced MR imaging, long noncoding RNA, and metastasis. *Radiology* 2015; 275 (2): 384–392. Link, Google Scholar.
71. Ashraf AB, Daye D, Gavenonis S et al. Identification of intrinsic imaging phenotypes for breast cancer tumors: preliminary associations with gene expression profiles. *Radiology* 2014; 272 (2): 374–384. Link, Google Scholar.
72. Yamamoto S, Maki DD, Korn RL, Kuo MD. Radiogenomic analysis of breast cancer using MRI: a preliminary study to define the landscape. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199 (3): 654–663. Crossref, Medline, Google Scholar.
73. Li H, Zhu Y, Burnside ES et al. MR Imaging radiomics signatures for predicting the risk of breast cancer recurrence as given by research versions of MammaPrint, Oncotype DX, and PAM50 gene assays. *Radiology* 2016; 281 (2): 382–391. Link, Google Scholar.
74. Waugh SA, Purdie CA, Jordan LB et al. Magnetic resonance imaging texture analysis classification of primary breast cancer. *Eur Radiol* 2016; 26 (2): 322–330. Crossref, Medline, Google Scholar.
75. Clark K, Vendt B, Smith K et al. The Cancer Imaging Archive (TCIA): maintaining and operating a public information repository. *J Digit Imaging* 2013; 26 (6): 1045–1057. Crossref, Medline, Google Scholar.
76. Yamaguchi K, Abe H, Newstead GM et al. Intratumoral heterogeneity of the distribution of kinetic parameters in breast cancer: comparison based on the molecular subtypes of invasive breast cancer. *Breast Cancer* 2015; 22 (5): 496–502. Crossref, Medline, Google Scholar.
77. Alyass A, Turcotte M, Meyre D. From big data analysis to personalized medicine for all: challenges and opportunities. *BMC Med Genomics* 2015; 8 (1): 33. Crossref, Medline, Google Scholar.
78. Рожкова Н.И., Ройтберг П.Г., Варфоломеев А.А., Мазо М.Л., Добренский Д.Н., Блинов Д.С., Сушков Е.В., Дерябина О.Н., Соколов А.И. Сегментационная модель скрининга рака молочной железы на основе нейросетевого анализа рентгеновских изображений. *Сеченовский вестник*. 2020; Том 11, № 3, 4–14. Rozhkova N.I., Roitberg P.G., Varfolomeev A.A., Mazo M.L., Dobrenskiy D.N., Blinov D.S., Sushkov E.V., Deryabina O.N., Sokolov A. AND. Segmentation model of breast cancer screening based on neural network analysis of x-ray images. *Sechenovskiy Bulletin*. 2020; Vol. 11, No. 3, 4–14.
79. Якобс О.Э. Ранняя диагностика непальпируемого рака молочной железы на основе интеграции цифровых радиологических технологий. Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук 14.01.12, 14.01.13, защищена 19.02.2019, Москва, 2018. Jacobs O.E. Early diagnosis of non-palpable breast cancer based on the integration of digital radiological technologies. Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences 01/14/12, 01/14/13, defended 02/19/2019, Moscow, 2018.

Статья поступила: 18.09.22

Получена после рецензирования: 07.11.22

Принята в печать: 11.11.22

Сведения об авторах

Рожкова Надежда Ивановна, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, зав. Национальным центром онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала¹, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии². ORCID: 0000-0003-0920-1549

Бурдина Ирина Игоревна, к.м.н., с.н.с. отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала¹. ORCID: 0000-002-5991-0186

Запирова Самира Бадурамановна, к.м.н., с.н.с. отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала¹. ORCID: 0000-0001-7154-3326

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., проф., акад. РАН, акад. PAO, заслуженный врач РФ, вице-президент Академии онкологии Центральной и Восточной Европы, ген. директор¹, зав. кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. акад. В.П. Харченко². ORCID: 0000-0001-8784-8415

Мазо Михаил Львович, к.м.н., с.н.с. отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала¹, доцент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии². ORCID: 0000-0002-1313-6240

Микушин Сергей Юрьевич, к.м.н., н.с. отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала¹, ассистент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии². ORCID: 0000-0002-3495-4895

Прокопенко Сергей Павлович, к.м.н., доцент, зав. отделением комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала¹, зав. кафедрой клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии². ORCID: 0000-0002-0369-5755

Якобс Ольга Эдмундовна, д.м.н., доцент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии². ORCID: 0000-0002-9252-7154

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

²Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Автор для переписки: Микушин Сергей Юрьевич. E-mail: mikushinsergey@gmail.com

Для цитирования: Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Каприн А.Д., Мазо М.Л., Микушин С.Ю., Прокопенко С.П., Якобс О.Э. Возможности и проблемы цифрового мира мультимодальной интервенционной радиологии молочной железы (обзор). *Медицинский алфавит*. 2022; (31): 15–22. <https://doi.org/10.33667/72078-5631-2022-31-15-22>.

About authors

Rozhkova Nadezhda I., PhD Med, professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, head of National Centre for Oncology of Reproductive Organs of Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of¹, professor at Chair of Clinical Mammology, Radiology and Radiotherapy². ORCID: 0000-0003-0920-1549

Burdina Irina I., PhD Med, senior researcher at National Centre for Oncology of Reproductive Organs of Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of¹. ORCID: 0000-002-5991-0186

Zapirova Samira B., PhD Med, senior researcher at National Centre for Oncology of Reproductive Organs of Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of¹. ORCID: 0000-0001-7154-3326

Kaprin Andrey D., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, corr. member of the RAE, honored physician of the Russian Federation, CEO¹, head of Chair of Oncology and Radiology n.a. V.P. Kharchenko². ORCID: 0000-0001-8784-8415

Mazo Mikhail L., PhD Med, senior researcher at National Centre for Oncology of Reproductive Organs of Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of¹, associate professor at Chair of Clinical Mammology Radiology and Radiotherapy². ORCID: 0000-0002-1313-6240

Mikushin Sergei Yu., PhD Med, researcher at National Centre for Oncology of Reproductive Organs of Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of¹, assistant at Chair of Clinical Mammology, Radiology and Radiotherapy². ORCID: 0000-0002-3495-4895

Prokopenko Sergei P., PhD Med, associate professor, head of Dept of Complex Diagnostics and Interventional Radiology in Mammology of National Centre for Oncology of Reproductive Organs of Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of¹, head of Chair of Clinical Mammology, Radiology and Radiotherapy². (Moscow). ORCID: 0000-0002-0369-5755

Yakovs Olga E., PhD Med, associate professor at Chair of Clinical Mammology, Radiology and Radiotherapy². ORCID: 0000-0002-9252-7154

¹National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Mikushin Sergey Yu. E-mail: mikushinsergey@gmail.com

For citation: Rozhkova N.I., Burdina I.I., Zapirova S.B., Kaprin A.D., Mazo M.L., Mikushin S. Yu., Prokopenko S.P. Opportunities and challenges of digital world of multimodal interventional breast radiology (review). *Medical alphabet*. 2022; (31):15–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-15-22>.



Иммунологическая характеристика первичной опухоли и костного мозга у больных раком молочной железы

Д. А. Рябчиков¹, С. В. Чулкова^{1,2}, С. Д. Желтиков^{1,3}, А. А. Осипова³, Н. Н. Тупицын¹

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

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

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Внедрение в практику иммунопрепаратов в терапии рака требует тщательного анализа биологических особенностей опухоли. Поэтому изучение иммунофенотипа опухоли является ведущим научным направлением. Молекулы главного комплекса гистосовместимости рассматриваются как перспективные маркеры для оценки возможности применения иммунотерапии.

Цель. Изучение иммунофенотипа первичной опухоли при молекулярных подтипах рака молочной железы и анализ его в зависимости от частоты поражения костного мозга.

Материалы и методы. В исследование включены 99 больных раком молочной железы. Изучены образцы опухолевой ткани и костного мозга. Стадии: T1 (51,5%), T2 (44,4%), T3 (2,0%). Метастатическое поражение лимфоузлов (N+) отмечено в 39,4% (n = 39) случаев. Иммунофенотипирование опухоли проводилось на криостатных срезах методом иммунофлуоресценции. Использованы антитела к HLA-I, HLA-II, KL1, FITC-меченые F(ab2) – фрагменты антисыворотки (Becton Dickinson, США). Костный мозг изучался морфологическим (микроскоп Zeiss, Axioskop, Германия) и иммунологическим методами (проточная цитометрия, FACS Canto II, США), анализ данных – программа Kaluza Analysis 2.1. Использованы моноклональные антитела CD45, EPCAM (Becton Dickinson, США). Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета IBM-SPSS Statistics 21.

Результаты. Антиген HLA-I класса отсутствует или экспрессируется единичными опухолевыми клетками в 50,8% случаев люминального рака молочной железы. Выраженная или частичная экспрессия отмечена в 36,9% наблюдений. При Erb-B2 подтипе во всех образцах имелась экспрессия антигенов HLA-I класса. Утрата антигена HLA-I или слабая экспрессия наблюдались в 30% (3/10) случаев трижды-негативного подтипа, в таком же проценте случаев отмечена экспрессия молекул HLA-II класса. Достоверных различий в экспрессии молекул HLA между подтипами не выявлено. При помощи проточной цитометрии поражение костного мозга установлено в 40% (26/65) случаев. Не установлено значимых связей поражения костного мозга с размерами первичной опухоли, стадией, степенью злокачественности рака молочной железы, экспрессией молекул HLA.

Заключение. Экспрессия молекул HLA не различалась в зависимости от биологического подтипа. Частота поражения костного мозга составила 40% и не зависела от экспрессии молекул HLA-I, -II класса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, иммунофенотип, HLA-I, HLA-II, костный мозг.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Immunological characteristics of primary tumor and bone marrow in patients with breast cancer

D. A. Ryabchikov¹, S. V. Chulkova^{1,2}, S. D. Zheltikov^{1,3}, A. A. Osipova³, N. N. Tupitsyn¹

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

³Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. The Implementation of immunotherapy in cancer requires a thorough analysis of the biological characteristics of the tumor. Therefore, the study of tumor immunophenotype is the leading scientific direction. Molecules of the major histocompatibility complex are considered as promising markers for evaluating the possibility of using immunotherapy.

Objective. To study the immunophenotype of the primary tumor in molecular subtypes of breast cancer and analyze it depending on the frequency of bone marrow damage.

Materials and methods. The study included 99 patients with breast cancer. Tumor tissue and bone marrow samples were studied. Stages: T1 (51.5%), T2 (44.4%), T3 (2.0%). Metastatic involvement of lymph nodes (N+) was noted in 39.4% (n = 39) of cases. Immunophenotyping of the tumor was carried out on cryostat sections by immunofluorescence. Antibodies to HLA-I, HLA-II, KL1, FITC-labeled F(ab2) antiserum fragments (Becton Dickinson, USA) were used. The bone marrow was studied by morphological (Zeiss microscope, Axioskop, Germany) and immunological methods (flow cytometry, FACS Canto II, USA), data analysis – Kaluza Analysis v2.1 software. Used monoclonal antibodies: CD45, EPCAM (Becton Dickinson, USA). Statistical data processing was performed using the IBM-SPSS Statistics 21 package.

Results. The HLA-I antigen is absent or expressed by single tumor cells in 50.8% of cases of luminal breast cancer. Pronounced or partial expression was noted in 36.9% of cases. With the Erb-B2 subtype, all samples had the expression of antigens of the HLA-I class. Loss of HLA-I antigen or weak expression was observed in 30% (3/10) of cases of the triple-negative subtype, in the same percentage of cases the expression of HLA-II molecules was noted. There were no significant differences in the expression of HLA molecules between subtypes. Using flow cytometry, bone marrow involvement was detected in 40% (26/65) of cases. There were no significant relationships between bone marrow damage and the size of the primary tumor, stage, grade of breast cancer, or expression of HLA molecules.

Conclusions. The expression of HLA molecules does not differ in significant differences depending on the biological subtype. The frequency of bone marrow damage did not depend on the expression of HLA-I, class II molecules.

KEYWORDS: breast cancer, immunophenotype, HLA-I, HLA-II, bone marrow.

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

Funding. The study was performed without external funding.

Введение

Рак молочной железы является одним из самых распространенных онкозаболеваний у женщин во всем мире. Благодаря внедрению современных стратегий лекарственной терапии в результате подразделения рака молочной железы на молекулярно-биологические подтипы показатели выживаемости больных раком молочной железы улучшились [1, 2]. Наравне с этим иммунологические показатели опухоли, такие как экспрессия молекул HLA-I и -II класса, в последнее время рассматриваются как ключевые в контексте предсказания эффективности иммунотерапии. Молекулы главного комплекса гистосовместимости, являясь примитивными рецепторами для антигенных пептидов, опосредуют Т-клеточный противоопухолевый ответ [3]. Антигены главного комплекса гистосовместимости экспрессируются на всех ядродержащих клетках, включая эпителиоциты молочной железы. Они обеспечивают реализацию противоопухолевого иммунного ответа Т-лимфоцитами, участвуя в процессах презентации антигенов.

При раке молочной железы, как и при многих других видах злокачественных опухолей, установлено изменение экспрессии данных молекул [4, 5]. Возможно снижение экспрессии HLA I класса на опухолевых клетках, что позволяет клеткам рака избежать цитотоксической атаки Т-лимфоцитами и делает возможным прогрессирование опухоли [4]. По данным ряда источников, экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости может коррелировать с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, продолжительностью жизни больных [6]. Поэтому многочисленные научные исследования направлены на изучение клинической значимости экспрессии молекул HLA-I и -II класса при раке молочной железы, в особенности при разных биологических подтипах [7].

Все больше внимания в последнее время уделяется изучению костного мозга при злокачественных опухолях, поражение которого установлено при раке яичников, раке легкого, раке молочной железы, меланоме [8–11]. Показано важное прогностическое значение поражения костного мозга [10, 11]. Довольно часто метастазы в костном мозге наблюдаются на ранних стадиях опухолевого процесса, что может свидетельствовать о недостаточной эффективности иммунного надзора.

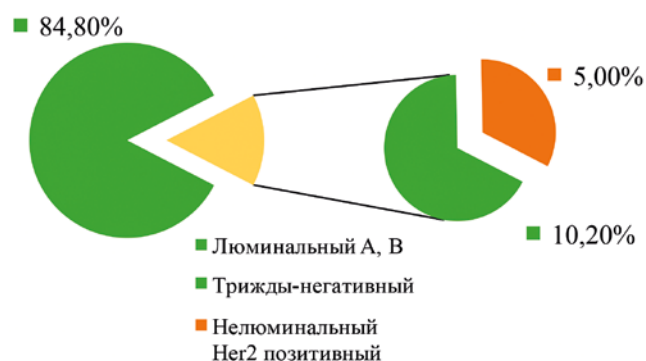


Рисунок 1. Распределение больных в зависимости от молекулярного подтипа рака молочной железы.

Целью данного исследования явилось изучение экспрессии молекул HLA I и II класса в зависимости от биологического подтипа и анализ связи экспрессионного подтипа с поражением костного мозга.

Материалы и методы

В работу включены 99 больных раком молочной железы, которые прошли обследование и получили лечение в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России. Диагноз у всех больных был поставлен на основании клинических, рентгенологических и морфологических данных. Средний возраст больных составил $54,9 \pm 1,2$ года. По результатам патоморфологического исследования в 51,5% опухоль соответствовала T1, в 44,4% – T2, в 2,0% – T3. Метастатическое поражение лимфоузлов (N+) установлено в 39,4% ($n = 39$), в остальных случаях лимфоузлы были интактны (N0). В основном опухоли были II степени злокачественности, что составило 80,8%. Подтипы рака молочной железы распределились следующим образом: люминальный подтип – 84,8% ($n = 83$) больных, Erb-B2 сверхэкспрессирующий (HER2+) подтип – 5,0% случаев ($n = 5$), трижды негативный подтип – 10,2% ($n = 10$). У 39,7% ($n = 33$) выявлен подтип А; у 49,5% ($n = 41$) – В-HER2-негативный подтип; у 10,8% ($n = 9$) – В-HER2-позитивный подтип (рис. 1).

Исследование экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости HLA-I, HLA-II на клетках первичной опухоли и исследование костного мозга выполнено в лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина». Материал для исследования был получен до начала лечения. Для оценки экспрессии HLA-I, HLA-II детерминант применялся метод непрямой иммунофлуоресценции. Из первичной опухоли приготавливали криостатные срезы. Их помещали на предметные стекла, фиксировали в течение в ацетоне 10 минут при температуре 4 °C, отмывали в среде 199 (pH: 7,2–7,4). После этого на срезы наносили моноклональные антитела к HLA-I, HLA-II, KL, не конъюгированные с флюорохромами (Becton Dickinson, США), инкубировали 30 минут. Отмывали с помощью среды 199, а затем наносили ФИТЦ-меченые F(ab2) фрагменты антисыворотки, инкубировали 30 минут. Препараты отмывали, консервировали 50%-ным глицерином. Готовые препараты закрывали покровными стеклами. Реакция оценивалась полуколичественным методом (микроскоп Zeiss, Axioskop, Германия). Выделяли два типа реакции:

- 1) отрицательная: единичные антигенположительные опухолевые клетки либо полное отсутствие экспрессии изучаемого антигена;
- 2) частичная или выраженная: 10–80% клеток или все опухолевые клетки экспрессируют анализируемый антиген.

Костный мозг был получен путем стеральной пункции. Изучение костного мозга проводили двумя методами – морфологическим и иммунофлуоресцентным. Для морфологического исследования костного мозга из каждого пункта приготавливали по шесть мазков-препаратов, которые окрашивали по Романовскому. Оценка клеточности костного мозга осуществлялась на гематологическом анализаторе (Micros ES 60 HORIBA ABX). При световой микроскопии врачами-

морфологами производились подсчет клеточных элементов миелогаммы, а также поиск опухолевых клеток. Костный мозг для реакции иммунофлуоресценции после доставки в лабораторию переливали в пробирку, добавляли раствор PBS, отмывали, центрифугировали, надосадочную жидкость сливали. В полученную суспензию клеток добавляли лизирующий раствор для устранения примеси эритроцитов. После инкубации проводили отмывание раствором PBS, центрифугировали, надосадочную жидкость сливали. Суспензию клеток вносили в пробирки и добавляли антитела CD45, CD326, конъюгированные напрямую с флюорохромами (табл. 1). Инкубировали 30 минут, отмывали раствором PBS. Сбор клеток осуществляли на проточном цитометре FACSCanto II (США). Всего собирали 20 млн миелокарицитов или все клетки образца. Оценку экспрессии антигенов проводили с помощью программы Kaluza Analysis 2.1 (Beckman Coulter, США). За пороговый уровень была принята 1 клетка на 10 млн миелокарицитов. Диссеминированные опухолевые клетки в костном мозге определялись на основании яркой экспрессии антигена ЕрСAМ и отсутствию антигена CD45.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета IBM SPSS Statistics 21. Осуществляли анализ корреляций по Пирсону или Спирмену, подсчет распределения частот по категориям с непрерывными и дискретными переменными (критерий Фишера и χ^2 по Пирсону). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке экспрессии мономорфных HLA детерминант I и II класса при молекулярных подтипах рака молочной железы установлено следующее. В 50,8% (31/61) случаев на мембране опухолевых клетках молекулы HLA-I класса отсутствовали или определялись на единичных клетках при люминальном подтипе. В остальных случаях отмечена выраженная или частичная экспрессия данного антигена. Снижение уровней экспрессии молекул HLA I класса сочеталось с отсутствием на мембране опухолевых клеток антигенов HLA II класса, что наблюдалось в 63,1% (36/57) случаев люминального рака молочной железы. Выраженная или частичная реакция отмечена в 36,9% (21/57) наблюдений. Таким образом, частота экспрессии HLA-II класса при люминальном подтипе сходна с экспрессией HLA-I класса.

Далее проведен анализ экспрессии мономорфных детерминант главного комплекса гистосовместимости при нелюминальных подтипах. При анализе Erb-B2 сверхэкспрессирующего подтипа получены иные данные. Он характеризовался отсутствием экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости HLA II класса в 100% случаев. При этом во всех образцах имелась экспрессия опухолевыми клетками антигенов HLA I класса. Оценка экспрессии HLA-I на клетках трижды негативного подтипа рака молочной железы установила, что в 70% (7/10) исследуемых образцов опухоли молекулы присутствовали на мембране опухолевых клеток. Утрата антигена HLA-I класса или слабая экспрессия наблюдались в 30% (3/10) случаев. Молекула HLA-II не экспрессировалась в 70,0% (7/10) наблюдений, а экспрессия ее отмечена в 30% (3/10), что сопоставимо с данными, полученными при люминальном подтипе рака молочной железы. По данным литературы, отсутствие экспрессии молекул

Таблица 1
Моноклональные антитела для исследования костного мозга, первичной опухоли

№	Антитело	Флуоресцентная метка	Производитель
1	CD45	V500-A, V450, PerCP	Becton Dickinson, США
2	ЕрСАМ	FITC, PE,	Becton Dickinson, США
3	HLA I класса	–	Becton Dickinson, США
4	HLA II класса	–	Becton Dickinson, США
5	KL-1	–	Immunotech, Marseille, Франция
6	F(ab2)-фрагменты антисыворотки	FITC	Becton Dickinson, США

Таблица 2
Экспрессия молекул HLA-I, HLA-II класса при различных молекулярных подтипах рака молочной железы

Экспрессия антигена	Молекулярный подтип рака молочной железы					
	ЛРМЖ		Erb-B2		ТНРМЖ	
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
HLA-I (–)	31	50,8	0	0	3	30,0
HLA-I (+)	30	49,2	2	100	7	70,0
HLA-II (–)	36	63,1	3	100	7	70,0
HLA-II (+)	21	36,9	–	–	3	30,0

Примечание: ЛРМЖ – люминальный (А- и В-подтипы) рак молочной железы, ТНРМЖ – трижды негативный рак молочной железы; $p > 0,05$.

HLA I, HLA II класса при раке молочной железы отмечается довольно часто, что согласуется с нашими данными [12–14]. Изученные молекулярные подтипы рака молочной железы характеризуются снижением экспрессии молекул HLA I класса, кроме Erb-B2 сверхэкспрессирующего, при котором все случаи были антигенпозитивными. Считается, что сохранение экспрессии HLA-I может быть связано с ранними стадиями рака [13]. С другой стороны, такое различие может быть признаком отдельного подтипа рака молочной железы. Сообщается, что экспрессия антигенов HLA I класса при трижды негативном подтипе составила 81%, что, по сравнению с другими подтипами, значительно выше [14]. В нашей работе антигенпозитивные случаи данного подтипа достигли 70%. Однако различия не являются достоверными.

Таким образом, проведенный нами анализ HLA-иммунофенотипа опухолевых клеток установил отсутствие статистически значимых различий между изученными молекулярными подтипами рака молочной железы.

Далее нами изучена экспрессия молекул гистосовместимости HLA-I, HLA-II в пределах люминальных подтипов рака молочной железы (табл. 3). Оказалось, что частота утраты антигенов HLA-I класса опухолевыми клетками при люминальном А- и В-подтипах не различалась и составила 54,5, 51,4 и 25,0% соответственно. Отсутствие на мембране HLA-II антигенов чаще наблюдалось (в 100% случаев) при люминальном В-HER2+ подтипе, тогда как при люминальном А раке молочной железы – в 70%, однако данные недостоверны.

Следующим этапом выполнялось исследование костного мозга. При микроскопии препаратов костного мозга опухолевые клетки ни в одном аспирате обнаружены не были. При помощи проточной цитометрии поражение костного

Таблица 3
Сравнение экспрессии HLA-I, HLA-II при люминальных А- и В-подтипах

Экспрессия антигена	А		В- Her2-		В- Her2+	
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
HLA-I (-)	12	54,5	18	51,4	1	25,0
HLA-I (+)	10	45,5	17	48,6	3	75,
HLA-II (-)	14	70,0	19	55,9	3	100,0
HLA-II (+)	6	30,0	15	44,1	–	–

Примечание: $p > 0,05$

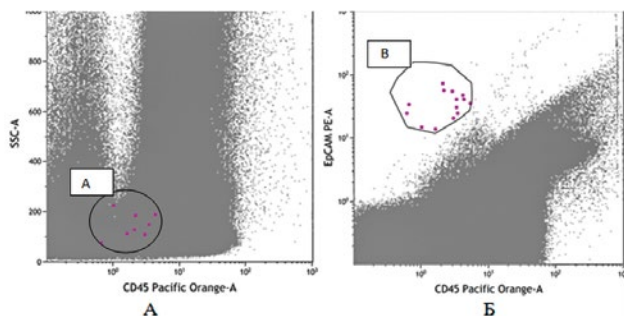


Рисунок 2. Детекция диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге (пример проточно-цитометрического анализа).

мозга установлено в 40% (26/65) случаев. Диссеминированные опухолевые клетки, выявленные в костном мозге, определялись на основании яркой экспрессии антигена эпителиально-клеточного антигена EpCAM и отсутствия экспрессии панлейкоцитарного антигена CD45. Пример анализа приведен на рисунке 2. На первом этапе оценивалась экспрессия панлейкоцитарного антигена CD45⁺ против параметра бокового светорассеяния лазерного луча, характеризующего гранулярность клетки: диссеминированные опухолевые клетки имеют низкие характеристики бокового светорассеяния SSC (гейт А). Следующим шагом выполнена оценка экспрессии панэпителиального клеточного антигена EpCAM против экспрессии панлейкоцитарного антигена CD45⁺. Клетки, позитивные по EpCAM в сочетании с отсутствием экспрессии CD45, располагались в гейте В.

Нами не установлено статистически значимых связей поражения костного мозга с размерами первичной опухоли, стадией, степенью злокачественности рака молочной железы. Отметим, что минимальная частота поражения костного мозга наблюдалась при G1, а максимальная – при G2: 25,0 и 43,1% соответственно. Сравнение поражения костного мозга в зависимости от пролиферативной активности клеток рака молочной желез также не обнаружило достоверных различий. По результатам работ зарубежных авторов известно, что

Таблица 4
Частота поражения костного мозга в зависимости от экспрессии молекул HLA

Экспрессия молекул HLA на опухолевых клетках		Диссеминированные опухолевые клетки в костном мозге		p
		Не обнаружены	Обнаружены	
HLA-I (-)	Абс. число (%)	10 (38,5)	7 (43,8)	> 0,05
HLA-I (+)	Абс. число (%)	16 (61,5)	9 (56,3)	
HLA-II (-)	Абс. число (%)	16 (64,0)	10 (62,5)	> 0,05
HLA-II (+)	Абс. число (%)	9 (36,0)	6 (37,5)	

наличие опухолевых клеток в костном мозге ассоциировано с более крупными по размеру опухолями [15]. Также имеется указание на связь поражения костного мозга с рецепторным статусом опухоли к стероидным гормонам. В большинстве случаев обнаружения опухолевых клеток в костном мозге опухоли имели рецептор-негативный статус [15]. В работе отечественных авторов подтверждается достоверная связь высокой частоты поражения костного мозга и отсутствия экспрессии рецепторов стероидных гормонов [16].

Известно, что диссеминированные опухолевые клетки обладают отличительными биологическими свойствами, придающими им способность к выживанию даже в условиях лекарственной и лучевой терапии [17–19]. За счет упрощения антигенной структуры (снижение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости) первичной опухоли осуществляется уклонение от иммунного контроля. Это обеспечивает возможность дальнейшего развития опухолевых клеток и через ряд микроразвитийных изменений приобретения иного экспрессионного профиля, за счет которого, как полагают исследователи, диссеминированные опухолевые клетки способны к длительной персистенции в костном мозге [20–24].

Есть ли связь между исходной экспрессией HLA-I, HLA-II детерминант клетками первичной опухоли и частотой обнаружения в костном мозге диссеминированных опухолевых клеток, мы проанализировали на следующем этапе нашей работы. При сопоставлении результатов оказалось, что существенных различий нет, данные представлены в таблице 4. Таким образом, согласно полученным результатам, похоже, что экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости клетками первичной опухоли не является определяющей в степени инвазивности и жизнеспособности клеток, которые способны достигнуть костного мозга. В то же время отсутствие экспрессии рецепторов к стероидным гормонам предоставляет опухолевым клеткам преимущество в выживании, что ассоциировано с частым поражением костного мозга [15, 16].

Сохраняется ли статус экспрессии рецепторов стероидных гормонов у диссеминированных клеток по сравнению с первичной опухолью? Известно, что многие клеточные факторы сопутствуют повышению метастатического потенциала, и очевидно, что рецептор-негативный статус опухоли не является определяющим. Показано, что рецептор-позитивный рак молочной железы характеризуется рядом неблагоприятных фенотипических признаков [25]. Кроме того, в эксперименте установлена способность дифференцированных опухолевых клеток рака молочной железы к стволовой пластичности и потенциальной возможности формирования метастатических колоний [26]. Это, безусловно, является интересным аспектом и может стать предметом дальнейших исследований.

Заключение

В работе проанализирована экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA-I, HLA-II) на мембране клеток при молекулярных подтипах рака молочной железы. Снижение экспрессии молекул HLA-I класса сочеталось с отсутствием на мембране опухолевых клеток антигенов HLA-II, что наблюдалось в более чем

половине случаев. При трижды негативном раке частота экспрессии выше, чем при люминальном подтипе, но различия недостоверны. Частота поражения костного мозга не зависела от экспрессии первичной опухолью молекул HLA-I, HLA-II.

Список литературы / References

1. American Cancer Society. Cancer Fact and Figures. 2020. 27 p.
2. Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. Неoadъювантная терапия рака молочной железы. Значение резидуальной болезни. Медицинский алфавит. 2020; (20): 30–33. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-20-30-33.
3. Kovalenko E.I., Artamonova E.V. Neoadjuvant therapy for breast cancer. Significance of residual disease. Medical Alphabet. 2020; (20): 30–33. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-20-30-33.
4. Sabbatino F., Liguori L., Polcaro G. et al. Role of Human Leukocyte Antigen System as a Predictive Biomarker for Checkpoint-Based Immunotherapy in Cancer Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 7295. DOI:10.3390/ijms21197295.
5. Bevilacqua G.R.F. da S., Giabardo T.A.S., Aparecida R.D. et al. Expression of the Classical and Nonclassical HLA Molecules in Breast Cancer. *International Journal of Breast Cancer*, vol. 2013. DOI: 10.1155/2013/250435.
6. Shukla A., Cloutier M., Santharam A.M. et al. The MHC Class-I Transactivator NLRC5: Implications to Cancer Immunology and Potential Applications to Cancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 17; 22 (4): 1964. DOI: 10.3390/ijms22041964.PMID: 33671123.
7. Martin H.P., Brian L.H., Hans Ch.B. et al. Downregulation of antigen presentation-associated pathway proteins is linked to poor outcome in triple-negative breast cancer patient tumors. *Oncol Immunology*, 2017; 6:5, e1305531. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1305531.
8. Habashy H.O., Powe D.G., Staka C.M. et al. Transferrin receptor (CD71) is a marker of poor prognosis in breast cancer and can predict response to tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 119, 283 (2010). DOI: 10.1007/s10549-009-0345-X.
9. Chernysheva O., Markina I., Demidov L. et al. Bone marrow involvement in melanoma. Potentials for detection of disseminated tumor cells and characterization of their subsets by flow cytometry. *Cells* 2019; 8: 627. DOI: 10.3390/cells8060627. PMID: 31234438.
10. Чулкова С.В., Кожоналиева А.М., Стилиди И.С., и др. Характеристика эритроидного ростка костного мозга у больных раком яичников. Мед. алфавит. 2021; 1:39–45. Chulkova S.V., Kozhonalieva A.M., Stilidi I.S., et al. Characteristics of the erythroid germ of the bone marrow in patients with ovarian cancer. *Med. Alfab. 2021; 1: 39–45 (in Russian).*
11. Чулкова С.В., Тупицын Н.Н., Джуманазаров Т.М. и др. Обнаружение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге у больных немелкоклеточным раком легкого. Рос. биотерапевт. журн. 2020; 19 (3): 29–37. Chulkova S.V., Tupitsyn N.N., Dzumanazarov T.M., et al. Detection of disseminated tumor cells in the bone marrow in patients with non-small cell lung cancer. *Rus. Biotherapeut. Journ.* 2020; 19 (3): 29–37 (in Russian).
12. Ryabchikov D.A., Beznos O.A., Dudina I.A., et al. Disseminated tumor cells in patients with luminal breast cancer. *Rus. Biotherapeut. Journ.* 2018; 17 (1): 53–7 (in Russian).
13. Kaneko et al.: Clinical implication of HLA class I expression in breast cancer. *BMC Cancer* 2011, 11: 454. DOI: 10.1186/1471-2407-11-454.
14. Engai D.A., Poddubnaya I.V., Tupitsyn N.N. Особенности иммунофенотипа клеток рака молочной железы IIb стадии. Сибирский онкологический журнал. 2007; 4 (24): 66–69. Engai D.A., Poddubnaya I.V., Tupitsyn N.N. Features of the immunophenotype of stage IIb breast cancer cells. *Siberian Journal of Oncology*. 2007; 4 (24): 66–69.

Сведения об авторах

Рябчиков Денис Анатольевич, д.м.н., зав. отделением хирургического лечения опухолей молочной железы № 16 НИИ клинической онкологии¹. E-mail: dr.denis@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2670-236

Чулкова Светлана Васильевна, к.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии¹, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии². E-mail: chulkova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4412-5019

Желтиков Сергей Дмитриевич, ординатор хирургического отделения № 16 НИИ клинической онкологии¹, ординатор кафедры ФДПО онкологии³. E-mail: dr.zheltikov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5292-5924

Осипова Александра Александровна, аспирант кафедры ФДПО онкологии³. ORCID: 0000-0002-5292-5924

Тупицын Николай Николаевич, д.м.н., проф., рук. лаборатории иммунологии гемопоэза¹. E-mail: nntca@yahoo.com. ORCID: 0000-0003-3966-128X

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

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

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Рябчиков Денис Анатольевич. E-mail: dr.denis@mail.ru

Для цитирования: Рябчиков Д.А., Чулкова С.В., Желтиков С.Д., Осипова А.А., Тупицын Н.Н. Иммунологическая характеристика первичной опухоли и костного мозга у больных раком молочной железы. Медицинский алфавит. 2022; (31): 23–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-23-27>.

15. Sinn B.V., Weber K.E., Schmitt W.D. et al. Human leucocyte antigen class I in hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: association with response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res* 21, 142, 2019. DOI: 10.1186/s13058-019-1231-Z.
16. Braun S., Vogl F.D., Naume B. et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353: 793–802. DOI: 10.1056/NEJMoa050434.
17. Крохина О.В., Лелягин В.П., Тупицын Н.Н. и др. Иммуноморфологическая диагностика микрометастазов рака молочной железы в костный мозг. Опухоли женской репродуктивной системы 2005; (1): 70–3. Krokina O.V., Lelyagin V.P., Tupitsyn N.N. Immunomorphological diagnosis of micrometastases of breast cancer in the bone marrow. *Tumors of the Female Reproductive System* 2005; (1): 70–3.
18. Чулкова С.В., Чернышева О.А., Маркина И.Г. и др. Стволовые опухолевые клетки меланомы. Поражение костного мозга. Обзор и представление собственных данных. Вестник российского научного центра рентгенодиагностики. 2019; 4: 182–197. Chulkova S.V., Chernysheva O.A., Markina I.G. and other Stem tumor cells of melanoma. Bone marrow damage. Review and presentation of your own data. *Bulletin of the Russian Scientific Centre for Roentgen Radiology*. 2019; 4: 182–197.
19. Bartkowiak K., Effenberger K.E., Harder S., et al. Discovery of a novel unfolded protein response phenotype of cancer stem/progenitor cells from the bone marrow of breast cancer patients. *J Proteome Res* 2010; 9: 3158–3168. DOI: 10.1021/pr100039d. PMID: 20423148.
20. Sai B., Xiang J. Disseminated tumour cells in bone marrow are the source of cancer relapse after therapy *J Cell Mol Med.* 2018; 22: 5776–5786. DOI: 10.1111/jcmm.13867. PMID: 30255991.
21. Тупицын Н.Н. Циркулирующие и диссеминированные раковые клетки при раке молочной железы и раке яичников. Онкогинекология 2013; (1): 12–8. Tupitsyn N.N. Circulating and disseminated cancer cells in breast and ovarian cancer. *Oncogynecology* 2013; (1): 12–8.
22. Чулкова С.В., Маркина И.Г., Антипова А.С., Грищенко Н.В., Пустынский И.В., Егорова А.В., Рыбчиков Д.А., Синельников И.Е. Роль стволовых опухолевых клеток в канцерогенезе и прогнозе меланомы. Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики. 2018; 18 (4): 100–16. Chulkova S.V., Markina I.G., Antipova A.S., Grishchenko N.V., Pustynsky I.V., Egorova A.V., Ryabchikov D.A., Sinelnikov I.E. The role of tumor stem cells in carcinogenesis and melanoma prognosis. *Bulletin of the Russian Scientific Center for Roentgen Radiology*. 2018; 18 (4): 100–16.
23. De Sousa VML, Carvalho L Heterogeneity in Lung Cancer. *Pathobiology*. 2018; 85 (1–2): 96–107. DOI: 10.1159/000487440. Epub 2018 Apr 10.
24. Wimberger P., Heubner M., Otterbach F., Fehm T., Kimmig R., Kasimir-Bauer S: Influence of platinum-based chemotherapy on disseminated tumor cells in blood and bone marrow of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007, 107 (2): 331–338.
25. Чулкова С.В. Биомаркеры стволовых клеток желудка. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018; 21 (10): 11–7. DOI: 10.29296/25877313-2018-10-02. Chulkova S.V. Biomarkers of gastric stem cells. *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2018; 21 (10): 11–7. DOI: 10.29296/25877313-2018-10-02.
26. Артамонова Е.В. Роль иммунофенотипирования в диагностике и прогнозе рака молочной железы. Иммунология гемопоэза. 2009; 1 (9): 8–52. Artamonova E.V. The role of immunophenotyping in the diagnosis and prognosis of breast cancer. *Immunology of Hematopoiesis*. 2009; 1 (9): 8–52.
27. Ибрагимова М.К. Изменение генетического ландшафта опухоли молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии: связь с метастазированием 14.01.12–онкология (биологические науки). Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. 2021. Ibragimova M.K. Changes in the genetic landscape of breast tumors during neoadjuvant chemotherapy: association with metastasis 14.01.12–Oncology (biological sciences). Thesis for the degree of candidate of biological sciences, 2021.

Статья поступила: 04.10.22

Получена после рецензирования: 21.11.22

Принята в печать: 24.11.22

About authors

Ryabchikov Denis A., DM Sci (habil.), head of Dept of Surgical Treatment of Breast Tumors No. 16¹. E-mail: dr.denis@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2670-236

Chulkova Svetlana V., PhD, associate professor, senior researcher at Laboratory of Immunology of Haematopoiesis¹, associate professor at Dept of Oncology and Radiotherapy². E-mail: chulkova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4412-5019

Zheltikov Sergei D., resident at Surgical Dept No. 16 of Research Institute of Clinical Oncology¹, resident at Dept of Clinical Oncology³. E-mail: dr.zheltikov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5292-5924

Osipova Aleksandra A., postgraduate student of Dept of Oncology³. ORCID: 0000-0002-5292-5924

Tupitsyn Nikolai N., DM Sci (habil.), professor, head of Laboratory of Immunology of Haematopoiesis¹. E-mail: nntca@yahoo.com. ORCID: 0000-0003-3966-128X

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

³Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding author: Ryabchikov Denis A. E-mail: dr.denis@mail.ru

For citation: Ryabchikov D. A., Chulkova S. V., Zheltikov S. D., Osipova A. A., Tupitsyn N. N. Immunological characteristics of primary tumor and bone marrow in patients with breast cancer. Medical alphabet. 2022; (31):23–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-23-27>.

Анти-PD-1 – индуцированный сахарный диабет 1 типа у больного с рецидивирующим плоскоклеточным раком ротоглотки

А. А. Лянова¹, Л. Ю. Владимирова¹, Н. А. Абрамова¹, М. А. Теплякова¹, И. Л. Попова¹,
Н. М. Тихановская¹, А. Э. Сторожакова¹, Л. А. Рядинская¹, И. А. Удаленкова¹,
Е. А. Калабанова¹, Д. Трифанов²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

²Больница Christiana Care, г. Ньюарк, штат Делавэр, США

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы иммунных контрольных точек, нацеленные на запрограммированный лиганд гибели клеток PD-L1, стали крупным прорывом в лечении многих онкологических заболеваний. Ниволумаб – это антитело, избирательно блокирующее рецептор PD-1 на поверхности цитотоксических Т-клеток для предотвращения подавления регуляции иммунного ответа. Известно, что ингибиторы иммунных контрольных точек могут вызывать так называемые иммуноопосредованные нежелательные явления, в том числе со стороны эндокринной системы. Сахарный диабет 1 типа является одним из тяжелых редких и потенциально опасных для жизни иммуноопосредованных нежелательных явлений, встречающихся менее чем у 1 % пациентов, получающих лечение ингибиторами иммунных контрольных точек. Хотя общая частота сахарного диабета 1 типа, связанного с ингибитором PD-1, относительно низка, тем не менее он имеет молниеносное течение и может представлять потенциальную угрозу для жизни пациентов, если не будут проведены своевременная диагностика и лечение. Поскольку ингибиторы PD-1 широко используются для лечения многих злокачественных заболеваний, осложнения в виде диабета 1 типа должны привлекать внимание врачей. Кроме того, нельзя не учитывать тот факт, что в ходе лечения врачи должны помогать пациентам лучше распознавать симптомы гипергликемии или диабетического кетоацидоза, что требует тщательного наблюдения за ними во время лечения, регулярного мониторинга уровня глюкозы в плазме крови, оперативного выявления и правильной диагностики и лечения диабета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа, ниволумаб, анти-PD-1, кетоацидоз, ингибиторы иммунных контрольных точек, иммуноопосредованные нежелательные явления.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anti-PD-1-induced type 1 diabetes mellitus in patient with recurrent oropharyngeal squamous cell cancer

A. A. Lianova¹, L. Yu. Vladimirova¹, N. A. Abramova¹, M. A. Teplyakova¹, I. L. Popova¹,
N. M. Tikhonovskaya¹, A. E. Storozhakova¹, L. A. Ryadinskaya¹, I. A. Udalenkova¹,
E. A. Kalabanova¹, D. Trifanov²

¹National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

²Christiana Care Hospital, Newark, DE, USA

SUMMARY

Immune checkpoint inhibitors targeting a programmed cell death ligand (PD-L1) have been a major breakthrough in the treatment of many cancers. Nivolumab is an antibody that selectively blocks the PD-1 receptor on the surface of cytotoxic T-cells to prevent downregulation of the immune response. Immune checkpoint inhibitors can cause immune-related adverse events, including endocrine ones. Type 1 diabetes mellitus is one of the severe rare and potentially lethal immune-related adverse events diagnosed in less than 1 % of patients receiving immune checkpoint inhibitors. The total incidence of type 1 diabetes mellitus associated with the PD-1 inhibitor is relatively low; however, it develops rapidly and is potentially life-threatening without timely diagnosis and treatment. Since PD-1 inhibitors are widely used in cancer treatment, complications such as type 1 diabetes mellitus should attract medical attention. During treatment, specialists should help patients better recognize the symptoms of hyperglycemia or diabetic ketoacidosis, which requires careful observation, regular monitoring of blood glucose levels, rapid detection and correct diagnosis and treatment of diabetes mellitus.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus, nivolumab, anti-PD-1, ketoacidosis, immune checkpoint inhibitors, immune-related adverse events.

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

Введение

Баланс между стимуляцией иммунной системы и ее ингибированием имеет важное значение для гомеостаза организма. При злокачественных опухолях этот баланс изменяется, позволяя опухолевым клеткам избежать иммуноопосредованной клеточной гибели [1].

Концепция о том, что иммунная система может распознавать и контролировать рост опухолевой клетки, по-

явилась в 1893 году, когда Уильям Коли использовал живые бактерии в качестве иммунного стимулятора для лечения онкологических заболеваний, но энтузиазм по поводу иммунотерапии в онкологии стал постепенно снижаться из-за ее ограниченной клинической эффективности [2, 3].

Недавно были разработаны моноклональные антитела, направленные против иммунных контрольных точек, а именно цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4

(CTLA-4), запрограммированный белок клеточной гибели 1 (PD-1) и запрограммированный белок смерти клеток-лиганд 1 (PD-L1).

Они явились настоящим прорывом в лечении онкологических заболеваний и стали широко применяться в системной терапии для лечения рака. Их использование оказалось настолько эффективным, что некоторые схемы получили одобрение в качестве терапии первой линии. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) являются моноклональными антителами, предназначенными для блокировки иммунных контрольных точек, что приводит к подавлению функции цитотоксических Т-клеток, а это, в свою очередь, приводит к усилению противоопухолевого иммунного ответа. Блокировка этих регуляторных молекул также вызывает нарушения саморегуляции, приводящие к большому спектру неблагоприятных явлений, связанных с нарушениями в иммунной системе (ИРАЕ) [4].

Некоторые опухоли экспрессируют PD-L1 и тем самым избегают иммунного ответа. На основе этого механизма были разработаны ингибиторы контрольных точек против PD-1 и анти-PD-1 [5]. Рецептор клеточной поверхности PD-1 (или CD279) является определяющим в подавлении иммунной системы и воспалительной активности Т-клеток. Однако, когда путь PD-1 заблокирован, выживают не только Т-лимфоциты, направленные на злокачественные опухоли, но и аутореактивные Т-лимфоциты, такие как те, которые нацелены на островковые клетки поджелудочной железы, вызывая сахарный диабет 1 типа [6].

Сообщалось о различных неблагоприятных событиях, связанных с иммунитетом на фоне терапии ниволумабом, так как механизм действия препарата отличается от механизма действия обычных противоопухолевых препаратов [7, 8].

Известно, что ингибиторы иммунных контрольных точек могут приводить к различным иммуноопосредованным нежелательным явлениям (ионЯ).

Существует широкий спектр ионЯ, охватывающий все органы (табл. 1) [7]. Иммуноопосредованное поражение может коснуться любого органа и системы, включая желудочно-кишечный тракт, дыхательную систему, кожные покровы, нервную систему, эндокринные органы, почки, сердечно-сосудистую систему и т. д. [9]. Чтобы оценить их тяжесть, мы используем общепринятые критерии общей терминологии для нежелательных явлений (СТСАЕ) Национального института рака, в которых токсичность подразделяется на пять степеней: бессимптомная, легкая (I степень); умеренная (II степень); тяжелая (III степень); угроза жизни (IV степень) и смерть (V степень) [10, 11].

Было разработано несколько агентов иммунотерапии рака, нацеленных на PD-1 [12].

Например, ниволумаб – это антитело, направленное против PD-1, которое блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандом PD-L (PD-L1 и PD-L2). Он восстанавливает активацию и пролиферацию Т-клеток и, следовательно, вызывает противоопухолевый иммунный ответ. Это вызывает снижение периферической иммунной чувствительности, которая начинает активацию аутоиммунного клона Т-лимфоцитов [13, 14]. В медицинской литературе

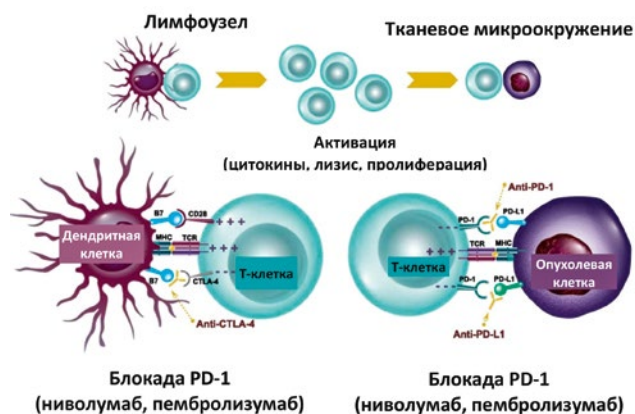


Рисунок 1. Иммунологические действия ИКТ. Вверху: блокада отрицательных затратных сигналов (контрольных точек) приводит к активации Т-клеток и наделяет их способностью убивать опухолевые клетки. Внизу: наиболее широко используемые стратегии блокируют CTLA-4, который экспрессируется на активированных Т-клетках и связывается с B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) [4].

описано множество случаев аутоиммунных заболеваний, связанных с иммунотерапией, которые требовали прерывания лечения и (или) введения глюкокортикоидов или других иммунодепрессантов [15]. С иммунотерапией связаны различные типы аутоиммунных заболеваний – от органоспецифических до системных [16, 17]. Каждый орган (мышцы, кожа, кишечник, легкие, сердце, эндокринные ткани, печень, почки, центральная нервная система и глаза) может быть поврежден ИКТ, поскольку они активируют иммунные клетки против аутоантигенов [18], даже если точные механизмы большинства ионЯ пока не выявлены. Клинические испытания сообщают о наличии нежелательных явлений III–V степени, связанных с антителами к PD-1/PD-L1, примерно у 7–19% пациентов, получавших лечение ИКТ. Применение иммунотерапии прекращают из-за нежелательных явлений с частотой около 3–8% для антител к PD-1/PD-L1 – до 15% для ипилимумаба и 36% для комбинации ниволумаба и ипилимумаба [19]. Эндокринная токсичность, связанная с иммунитетом, включает гипопаратиреоз, дисфункцию щитовидной железы, сахарный диабет 1 типа и надпочечниковую недостаточность, при этом исследования показывают восстановление гипопаратиреозно-щитовидной и гипопаратиреозно-гонадной оси у 50–60% пациентов.

Сахарный диабет 1 типа (СД1) относят к редким иммуноопосредованным нежелательным явлениям, на долю которого приходится не более 1% всех ионЯ. В частности, частота возникновения эндокринной дисфункции на фоне иммунотерапии составляет приблизительно 12%, при этом развитие инсулинозависимого сахарного диабета является довольно редким осложнением и составляет менее 1%.

Генетические факторы риска включают лиц с генотипами риска HLA DR 3/4-DQ8 или DR 4/DR 4 и отягощенным семейным анамнезом [20, 21]. Негенетические факторы риска включают в себя иммунизацию, диету, социально-экономический статус, ожирение, дефицит витамина D, перинатальные факторы и наличие в анамнезе вирусных инфекций, в частности энтеровирусных инфекций. Рутинные исследования указывают на то, что причиной сахарного диабета 1 типа является неадекватная выработка иммунной системой антител против собственных

Таблица 1
Токсичность, связанная с ингибиторами иммунных контрольных точек по органам и системам [7]

Легочные	Пневмонит Саркоидоз Плевральный выпот Реактивные заболевания дыхательных путей
Скелетно-мышечные	Артралгии Миозит Миалгии Васкулит Артрит
Со стороны костного мозга	Тромбоцитопения Гемолитическая анемия Нейтропения Апластическая анемия Мегалобластная анемия Гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз
Гастроинтестинальные	Диарея Колит Гастрит Энтерит Гепатит Панкреатит
Со стороны почек	Нефрит
Сердечно-сосудистые	Миокардит Перикардит Сердечная недостаточность Инфаркт миокарда
Со стороны нервной системы	Энцефалит Асептический менингит Нейропатия Психические нарушения Миастения Гравис
Эндокринные нарушения	Гипофизит Гипотиреоз Гипертиреоз Гипо-, гипергликемия Сахарный диабет 1 типа Гиперпаратиреоз Сахарный диабет 2 типа Гиперпаратиреоз Диабетический кетоацидоз
Дерматологические	Экзантемы Синдром Лайела Синдром Стивена – Джонсона Мукозиты Витилиго

β -клеток поджелудочной железы – основного источника выработки инсулина. Тем не менее последние исследования показали, что нарушение в последовательности генов β -клеток, которое преимущественно наблюдается после лечения иммунотерапией, может быть основной причиной неадекватной активации иммунной системы [22].

Аутоиммунное разрушение β -клеток поджелудочной железы приводит к повышению уровня глюкозы в крови из-за истощения запасов инсулина – основного белкового регулятора уровня глюкозы в крови [23].

Пациент может не иметь симптомов до тех пор, пока проявления не будут случайно обнаружены во время рутинного скрининга. В ряде случаев могут отмечаться клинические проявления в виде полиурии, полидипсии, потери веса, утомляемости, одышки, рвоты, болей в животе, полифагии, сонливости и даже комы. Диабетический кетоацидоз представляет собой опасное для жизни неотложное состояние, которое чаще всего является первым проявлением сахарного диабета 1 типа.

Согласно данным литературы, при изучении историй болезни пациентов клиники Майо в Соединенных Штатах Америки, получавших терапию ингибитором CTLA-4 (ипи-

лимумаб) и ингибиторами PD-1 (пембролизумаб и ниволумаб) с января 2012 по декабрь 2017 года по поводу различных онкологических заболеваний, в общей сложности 1444 пациентам провели иммунотерапию одним из вышеперечисленных препаратов. Из общего количества пациентов 281 человек получил лечение ипилимумабом, 774 – пембролизумабом и 389 были пролечены ниволумабом. Были изучены истории болезни для выявления случаев, связанных с инсулинозависимым диабетом, вызванным ингибиторами контрольных точек, на основании следующих критериев: впервые выявленный инсулинозависимый сахарный диабет или гипергликемический криз; ухудшение предиабета или диабета 2 типа без какой-либо предшествующей причины, определяемое как увеличение значения гемоглобина A1c (HbA1c) на 10% за 6 месяцев; а также необходимость добавления второго антигипергликемического препарата или инсулина; начавшийся диабетический кетоацидоз или вновь выявленная кетонурия или кетонемия. Период в течение 6 месяцев позволяет выявить тенденцию к постоянному ухудшению. Было выбрано увеличение HbA1c на 10%, что представляет собой клинически значимое изменение. Пациенты с ранее существовавшим диабетом 1 типа и пациенты с диабетом 2 типа на инсулинотерапии до начала иммунотерапии были исключены из исследования. Были изучены базовые показатели в начале терапии ингибиторами контрольных точек, а также клинические и лабораторные показатели, связанные с диабетом на момент диагностики, а также в ходе проводимой терапии.

Из общей сложности 1444 пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших ИКТ, у 21 (1,4%) пациента был диагностирован сахарный диабет, вызванный ИКТ. Из 21 пациента у 12 (0,8%) имелся инсулинозависимый сахарный диабет, а у 9 (0,6%) человек отмечалось необъяснимое ухудшение ранее существовавшего сахарного диабета 2 типа. У 281 пациента, получавшего только ингибитор CTLA-4 ипилимумаб, не было зарегистрировано случаев диабета, вызванного ИКТ. 25 человек уже имели ранее существовавший сахарный диабет 2 типа. Из 1163 пациентов, получавших ингибитор PD-1, у 21 (1,8%) пациента (17 на пембролизумабе и 4 на ниволумабе) соответствовали критериям диабета, вызванного ингибиторами иммунных контрольных точек.

Из них у 12 (1,0%) был инсулинозависимый сахарный диабет 1 типа, а у 9 (0,8%) человек отмечалось ухудшение ранее существовавшего диабета 2 типа. В этой когорте у 96 ранее существовавших предиабетов или пациентов с диабетом 2 типа, из которых у 9 (9,3%) пациентов ухудшились показатели уровня глюкозы на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Из 774 пациентов, получавших пембролизумаб, у 17 (2,2%) диагностирован иммуноопосредованный сахарный диабет. Из них у 11 (1,4%) был инсулинозависимый диабет, а у 6 (0,8%) ухудшился ранее существовавший сахарный диабет 2 типа. В этой когорте у 4 пациентов наблюдался предиабет, а у 52 – сахарный диабет 2 типа до начала терапии ИКТ. Из 389 пациентов, получавших ниволумаб, у 4 человек (1,0%) диагностирован иммуноопосредованный сахарный диабет, из которых у 1 (0,2%) был недавно появившийся инсулинозависимый диабет, а у 3 (0,8%) ухудшился ранее существовавший

диабет 2 типа. В этой когорте у 2 пациентов наблюдался предиабет, а у 38 – диабет 2 типа до начала терапии ИКТ [24–26]. Таким образом, мы видим, что сахарный диабет является довольно редким осложнением на фоне применения иммуноонкологических препаратов [27].

Все иоНЯ описываются в соответствии с классификацией СТАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) от наиболее легкой степени до крайне тяжелой вплоть до летального исхода. Основные побочные эффекты анти-PD-1 – терапии связаны с иммунитетом и включают сыпь, зуд, витилиго, тиреоидит, диарею, гепатит и пневмонит. Случаи аутоиммунного диабета, вызванного иммунотерапией, редки и плохо описаны. Основными клиническими проявлениями сахарного диабета 1 типа являются гипергликемия, полиурия, полидипсия, заторможенность, спутанность сознания [28]. Согласно недавнему систематическому обзору, большинство (71 %; 65/91) случаев СД, связанного с ИКИ, возникало у онкологических больных, получавших монотерапию анти-PD-1, 15 % – у пациентов, получавших комбинированную терапию, и только 3 % случаев были связаны с монотерапией анти-CTLA-4. Начало СД, связанного с ИКТ, колеблется от нескольких недель до года после начальной дозы ИКТ, при этом у пациентов, получающих комбинированную терапию, наблюдается самое раннее начало [29, 30].

Клинический случай

Пациент Г., 60 лет, лечится в отделении противоопухолевой лекарственной терапии НМИЦ онкологии с 2019 года. Диагноз «рак ротоглотки T4N0M0, StIV», состояние после комбинированного лечения в 2017 году, прогрессирование в 2019-м – местный рецидив, множественное метастатическое поражение легких, состояние после шести курсов ПХТ первой линии с таргетной терапией (карбоплатин, паклитаксел, цетуксимаб), прогрессирование в легких, увеличение в размерах рецидивной опухоли ротоглотки, состояние после шести курсов ПХТ второй линии с таргетной терапией цетуксимабом, (цисплатин, 5-ФУ + цетуксимаб), прогрессирование заболевания в легких, состояние после третьей линии противоопухолевого лекарственного лечения: три введения иммунотерапии ниволумабом, клиническая группа 2.

Гистологически у больного имел место G2 плоскоклеточный рак, ВПЧ-негативный. Следует отметить, что пациент никогда не курил и не злоупотреблял алкоголем, вел здоровый образ жизни.

Лечение ниволумабом начато с конца 2021 года. Всего проведено три курса иммунотерапии ниволумабом в дозе 480 мг внутривенно с интервалом раз в 28 дней.

В феврале 2022 пациент был запланирован на госпитализацию для проведения очередного курса иммунотерапии, однако на догоспитальном этапе при осмотре врачом приемного отделения отмечено объективно состояние средней степени тяжести за счет выраженной слабости, недомогания, выраженной сухости кожных покровов, видимых слизистых; цвет лица бледный. При беседе с больным обращали на себя внимание нечеткость речи, спутанность сознания, чрезмерная тревожность. Также были жалобы на выраженную жажду, полиурию,

постоянное чувство голода. Пациент по срочным показаниям госпитализирован в городскую больницу скорой медицинской помощи. На момент поступления в больницу скорой медицинской помощи состояние больного средней степени тяжести. В общем анализе крови отмечалась незначительная тромбоцитопения ($145 \times 10^9/\text{л}$), в общем анализе мочи – кетонурия (7,3 ммоль/л). Положительная реакция на кетоны мочи и анализ газа в крови, показывающий тяжелый метаболический ацидоз с респираторной компенсацией, установили, что имеет место диабетический кетоацидоз (табл. 2).

В биохимическом анализе крови отмечено снижение уровня общего белка до 59,4 г/л, снижение уровня амилазы крови до 18 ед/л, гипергликемия – уровень глюкозы составлял 38 ммоль/л (табл. 2). Осмотрен дежурным реаниматологом, переведен в отделение интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения и лечения. Выполнена ЭКГ, на которой отмечалось уменьшение частоты сердечных сокращений до 50, увеличение длительности интервала QT.

Также выполнено УЗИ органов брюшной полости, по данным которого патологии не выявлено. Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки. Заключение: в S2 верхней доли левого легкого метастаз 2 см с вовлечением междолевой плевры, в S6 нижней доли левого легкого метастаз 1,7 см, в S10 метастаз 3,7 см. Данных за вирусное поражение легких не выявлено. Выполнено исследование на определение уровня гормонов щитовидной железы (Т3, Т4, ТТГ), значения которых находились в пределах нормы. Наблюдались незначительные электролитные нарушения: снижение уровня натрия до 110 ммоль/л. Калий и хлор были в пределах нормы.

В связи с высокими цифрами глюкозы проконсультирован эндокринологом. Дополнительно проведено лабораторное исследование на определение концентрации гликированного гемоглобина HbA1c, что составляло более 7,5 %, а уровень С-пептида был ниже на 0,05 нг/мл. Также выявлены кетоацидоз в крови до 4,3 мг/дл и кетоны в моче более 5,1 мг/дл (табл. 2).

Таблица 2
Некоторые лабораторные показатели пациента на момент поступления в больницу скорой медицинской помощи

Лабораторный маркер	Результаты	Референсные значения
Глюкоза, ммоль/л	38,0	3,5–6,0
Гликированный гемоглобин HbA1c, %	7,5	4,8–5,9
С-пептид, нг/мл	Менее 0,05	1,1–4,4
Антитела к глутаматдекарбоксилазе GAD 65, МЕ/мл	250	0,0–5,0
Кетоновые тела в крови, ммоль/л	4,3	0,0–0,5
Кетоновые тела в моче, ммоль/л	5,10	0,00–0,86
Натрий, ммоль/л	110	130–157
Калий, ммоль/л	4,2	3,5–5,2
Хлор, ммоль/л	99	95–110
Т3, нмоль/л	1,7	1,3–2,7
Т4, пмоль/л	21,0	10,3–24,5
ТТГ, мкМЕ/мл	3,10	0,27–4,20
Амилаза, ЕД/л	18	28–100

Заключение эндокринолога: сахарный диабет 1 типа, предположительно, развившийся на фоне специфической иммунотерапии, целевой уровень HbA1c ниже 7,5 %. Осложнения: диабетическая полинейропатия обеих нижних конечностей.

Следует отметить, что наследственный анамнез по сахарному диабету у больного не отягощен, также ранее никогда не наблюдались эпизоды повышения уровня глюкозы крови. В отделении интенсивной терапии проводилась непрерывная инфузия инсулина и частый лабораторный мониторинг жизненно важных показателей. Через несколько дней после стабилизации общего состояния больного внутривенные инфузии инсулина были заменены на подкожные инъекции и пациент был переведен в профильное отделение.

В отличие от других аутоиммунных нежелательных явлений на фоне терапии анти-PD 1, таких как пневмонит или колит, которые обычно лечат высокими дозами кортикостероидов в соответствии с клиническими рекомендациями, данных об использовании стероидов при аутоиммунном сахарном диабете мало. Высоких доз стероидов обычно избегают, поскольку они усугубляют уже имеющуюся гипергликемию и усложняют лечение инсулинозависимого диабета [30].

В связи с этим следует предположить, что у больного развились иммуноопосредованные нежелательные явления на фоне введения ниволумаба, выразившиеся эндокринопатией в виде поражения эндокринной части поджелудочной железы, – таким образом развился сахарный диабет 1 типа IV степени с жизнеугрожающими последствиями (уровень глюкозы на момент диагностики – 38 ммоль/л). Дальнейшее лечение ниволумабом было прекращено.

Обсуждение

В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 7551 исследование, сахарный диабет был зарегистрирован у 0,2 % пациентов, получавших ингибиторы контрольных точек. В настоящее время в литературе можно найти более 30 отдельных сообщений о сахарном диабете, индуцированном ингибиторами контрольных точек. Во всех этих случаях можно выделить определенные сходства с точки зрения механизма их возникновения и эффективного контроля над ними.

Такие заболевания обычно протекают молниеносно, с диабетическим кетоацидозом и быстрой деструкцией бета-клеток поджелудочной железы. Неспособность продуцировать эндогенный инсулин документально подтверждается на ранней стадии постановки диагноза резким снижением уровней С-пептида [31]. Однако в некоторых случаях сахарный диабет развился в течение первых 2 месяцев после начала лечения анти-PD-1 – терапией. Большой интерес представляет тот факт, что у многих пациентов возникало более одного связанного с иммунитетом нежелательного явления во время лечения анти-PD-1 – терапией, причем чаще всего был зарегистрирован аутоиммунный тиреоидит. Это наблюдение наводит на мысль о повышенной уязвимости аутоиммунитета в данной популяции [32–35].

Иммуноопосредованный сахарный диабет является крайне редким осложнением. Учитывая стремительное течение развития заболевания, следует отметить, что уровень глюкозы должен непрерывно контролироваться. Точный патофизиологический механизм и прогностические биомаркеры возникновения данного состояния еще не установлены [36].

Риск развития тяжелой гипергликемии и иммуноопосредованного сахарного диабета у онкологических больных, получающих иммунотерапию ниволумабом, не выше 1 %. Однако с увеличением кратности применения ингибиторов иммунных контрольных точек также увеличивается риск развития иммуноопосредованных нежелательных явлений [37].

На индивидуальную восприимчивость в значительной степени влияют различные генетические факторы, включая главный комплекс гистосовместимости. Доминантные гены предрасположенности к СД1 обнаружены в области HLA хромосомы 6p, которая кодирует молекулы MHC класса II [38].

Хотя существуют различные генотипы HLA, связанные с высоким риском развития аутоиммунного сахарного диабета, более 90 % больных диабетом 1 типа являются носителями либо DR 3, DQB 1*0201 (также известного как DR 3-DQ2), либо DR 4, DQB 1*0302 (также известного как DR 4-DQ8), а до 30 % имеют оба гаплотипа (гетерозиготы DR 3/DR 4), что связано с наибольшим риском развития аутоиммунного диабета [39].

Было показано, что на риск развития СД1 типа влияют множественные не-HLA-факторы, на которые в целом влияют противовирусные реакции, активация лимфоцитов, передача сигналов хемокинов и цитокинов и т. д. [40].

Важно отметить, что островковые клетки поджелудочной железы также экспрессируют PD-L1. Было также показано, что B 7-1 (CD80) – лиганд для CD28 и CTLA-4 – является вторым участком связывания PD-L1 как у мышей, так и людей. Было замечено, что наиболее часто используемые моноклональные антитела против PD-L1 могут также блокировать взаимодействие между PD-L1 как с PD-1, так и B 7-1, который, вероятно, высвобождает B 7 для связывания с рецептором Т-клеток CD28. Эти данные свидетельствуют о том, что взаимодействие PD-L1 с PD-1 и B 7-1 обеспечивает иммуноингибирующий эффект против аутореактивных эффекторных Т-клеток. Также следует отметить, что нарушение пар PD-1: PD-L1 и PD-L1: B 7-1 моноклональные антитела против PD-L1 блокируют периферические ингибирующие сигналы цитотоксических Т-лимфоцитов, стимулируя аутоиммунную деструкцию островковых клеток поджелудочной железы.

Когда врач сталкивается с впервые возникшей гипергликемией на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек, следует немедленно начать диагностическую оценку данного состояния. В дополнение к обследованию и лечению гипергликемии и, возможно, диабетического кетоацидоза, необходимо определять уровень С-пептида натощак, а также различные маркеры антител, связанных с аутоиммунным сахарным диабетом. Можно ожидать низкий уровень С-пептида натощак и повышенные маркеры антител при аутоиммунном сахарном диабете.

Иммунная система может различать и уничтожать опухолевые клетки с помощью Т-клеток, способных распознавать опухолевые антигены как чужеродные. В ходе своей эволюции опухоли могут подавлять иммунный ответ, усиливая ингибирующую активность иммунных контрольных точек.

Начало иоНЯ обычно приходится на период 7–10 недель от начала лечения ипилимумабом и ниволумабом соответственно [41].

Сахарный диабет 1 типа обычно встречается у детей, но каждый четвертый случай диагностируется у взрослых. Различные генетические и экологические факторы способствуют развитию данного заболевания. Аутоиммунитет является основной причиной разрушения β -клеток поджелудочной железы и истощения инсулина, что является необходимостью при гомеостазе глюкозы в крови. Недавние исследования показывают, что ошибка в последовательности генов β -клеток заключается в аутоиммунном разрушении поджелудочной железы. Это явление, которое чаще всего наблюдалось у онкологических пациентов, получивших иммунотерапию, показало, что ранее функционирующие β -клетки начали вырабатывать неработающие белки. Это, в свою очередь, вызывает нормальную противоопухолевую реакцию иммунной системы на эти клетки поджелудочной железы и, следовательно, становится понятно, почему у некоторых онкологических больных развивается сахарный диабет 1 типа на фоне проведения иммунотерапии [42].

Сахарный диабет 1 типа диагностируется на основе клинических и лабораторных методов обследования. У нашего пациента устойчивый повышенный уровень глюкозы в крови и положительные аутоантитела подтвердили данный диагноз. СД 1 типа несет риск макрососудистых и микрососудистых осложнений, таких как диабетическая нефропатия, ретинопатия и сердечно-сосудистые заболевания. Он также несет риск диабетического кетоацидоза – наиболее распространенного первоначального проявления при диагностике СД 1 типа. Лечение проводится всю жизнь с жестким гликемическим контролем и инсулинотерапией. Это подчеркивает важность обсуждения риска развития тяжелой гипергликемии и иммуноопосредованного сахарного диабета на фоне иммунотерапии, а также важность раннего распознавания и вмешательства для предотвращения тяжелых осложнений.

Выводы

Благодаря уникальным механизмам, с помощью которых ингибиторы иммунных контрольных точек вызывают иммуноопосредованное разрушение опухолевых клеток, врачи могут столкнуться с проблемой, связанной с аутоиммунными осложнениями, называемыми неблагоприятными событиями.

С учетом тяжести проявлений основного онкологического заболевания, стертой клинической картины иоНЯ, быстрого прогрессирующего течения (в отличие от классических аутоиммунных заболеваний эндокринной системы), необратимости поражения и в ряде случаев жизнеугрожающего характера (например, тяжелый тиреотоксикоз, фульминантный сахарный диабет, гипопаратиреоз).

с развитием вторичной надпочечниковой недостаточности), необходимо своевременное выявление эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений.

Кроме того, ИКТ могут ускорить ранее существовавший аутоиммунный процесс у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями или пациентов с высокой склонностью к развитию аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания, связанные с факторами риска или отягощенным семейным анамнезом, тем самым еще больше увеличивая риск возникновения иоНЯ. Поэтому крайне важно, чтобы врачи знали об этих рисках, чтобы иметь возможность своевременно диагностировать иоНЯ на начальном этапе и корректно подобрать лечение.

Повышенная осведомленность о неблагоприятных событиях, связанных с иммунитетом человека, имеет важное значение для раннего распознавания и эффективного контроля над пациентами, у которых возникают опасные для жизни осложнения на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек.

Список литературы / References

1. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019 Feb 13; 7 (1): e000591. PMID: 30899528; PMCID: PMC 6398813. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-000591.
2. Yang Y. Cancer immunotherapy: Harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest*. 2015 Sep; 125 (9): 3335–7. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26325031; PMCID: PMC 4588312. DOI: 10.1172/JCI83871.
3. Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol*. 2006; 90: 51–81.
4. Владимиров А. Ю., Сторожакова А. Э., Попова И. Л., Кабанов С. Н., Абрамова Н. А., Теплякова М. А., Тихановская Н. М., Новоселова К. А., Лянова А. А., Рядинская Л. А., Мягкова В. С., Алиева Ф. В., Калабанова Е. А., Светицкая Я. В., Саманева Н. Ю., Тишина А. В. Некоторые аспекты применения ниволумаба в лечении метастатической меланомы (клинические наблюдения). *Медицинский совет*. 2021; (9): 64–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-64-74>
5. Владимиров А. Ю., Сторожакова А. Э., Попова И. Л., Кабанов С. Н., Абрамова Н. А., Теплякова М. А., Тихановская Н. М., Новоселова К. А., Лянова А. А., Рядинская Л. А., Мягкова В. С., Алиева Ф. В., Калабанова Е. А., Светицкая Я. В., Саманева Н. Ю., Тишина А. В. Some aspects of the use of nivolumab in the treatment of metastatic melanoma (clinical observations). *Medical Advice*. 2021; (9): 64–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-64-74>
6. Лянова А. А., Владимиров А. Ю., Францианц Е. М., Кутилин Д. С., Енгибарян М. А. Молекулярные основы современной таргетной терапии плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта моноклональными антителами. *Злокачественные опухоли*. 2017; 7 (4): 77–87. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-4-77-87>
7. Лянова А. А., Владимиров А. Ю., Францианц Е. М., Кутилин Д. С., Енгибарян М. А. Молекулярные основы современной таргетной терапии плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта моноклональными антителами. *Malignant tumors*. 2017; 7 (4): 77–87. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-4-77-87>
8. Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I, De Block CEM. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Sep 1; 103 (9): 3144–3154. PMID: 29955867. DOI: 10.1210/je.2018-00728.
9. Koshizuka K, Sakurai D, Sunagane M, Miya Y, Hamasaki S, Suzuki T, Kikkawa N, Nakano M, Hanazawa T. Toxic epidermal necrolysis associated with nivolumab treatment for head and neck cancer. *Clin Case Rep*. 2020 Dec 18; 9 (2): 848–852. PMID: 33598257; PMCID: PMC 7869372. DOI: 10.1002/ccr3.3695.
10. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19): 1856–1867.
11. Danell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, Yilmaz M, Reynolds KL. Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls. *Curr Oncol Rep*. 2020 Mar 21; 22 (4): 39. PMID: 32200442. DOI: 10.1007/s11912-020-0897-9.
12. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor M.E. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *PLoS ONE* 2016. 11, e0160221.
13. Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N. Engl. J. Med*. 2018, 378, 158–168.
14. Ferrari S.M., Fallahi P., Galetta F., Citi E., Benvenia S., Antonelli A. Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2018, 19, 325–333.
15. Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Ruffilli I, Patrizio A, Galdiero MR, Baldini E, Ulisse S, Marone G, Antonelli A. Autoimmune Endocrine Dysfunctions Associated with Cancer Immunotherapies. *Int J Mol Sci*. 2019 May 24; 20 (10): 2560. PMID: 31137683; PMCID: PMC 6566424. DOI: 10.3390/ijms20102560.
16. Yilmaz M. Nivolumab-induced type 1 diabetes mellitus as an immune-related adverse event. *J Oncol Pharm Pract*. 2020 Jan; 26 (1): 236–239. Epub 2019 Apr 7. PMID: 30955467. DOI: 10.1177/1078155219841116.
17. Chokr N, Farooq H, Guadalupe E. Fulminant Diabetes in a Patient with Advanced Melanoma on Nivolumab. *Case Rep Oncol Med*. 2018 Jan 28; 2018: 8981375. PMID: 29623227; PMCID: PMC 5830024. DOI: 10.1155/2018/8981375.
18. Amos S.M., Duong C.P., Westwood J.A., Ritchie D.S., Jungmans R.P., Darcy P.K., Kershaw M.H. Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer. *Blood* 2011, 118, 499–509.

17. Caspi R.R. Immunotherapy of autoimmunity and cancer: The penalty for success. *Nat. Rev. Immunol.* 2008, 8, 970–976.
18. Daxini A., Cronin K., Sreih A.G. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors – A systematic review. *Clin. Rheumatol.* 2018, 37, 2579–2584.
19. Hansen E.D., Wang X., Case A.A., Puzanov I., Smith T. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity Review for the Palliative Care Clinician. *J. Pain. Symptom. Manag.* 2018, 56, 460–472.
20. Antonelli A., Ferrari S.M., Fallahi P. Current and future immunotherapies for thyroid cancer. *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2018, 18, 149–159.
21. Baroud S., Mirza L. New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus After Treatment with Nivolumab for Melanoma. *Cureus.* 2021 Oct 11; 13 (10): e18679. PMID: 34786258; PMCID: PMC8580131. DOI: 10.7759/cureus.18679.
22. Steck AK, Rewers MJ: Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem.* 2011, 57: 176–85. 10.1373/clinchem.2010.148221
23. New potential cause of type 1 diabetes (2017). Accessed: July 24, 2021: <http://www.sciencedaily.com/releases/2017/03/170301085412.htm>.
24. Ozougwu J., Obimba K., Belonwu C., Unakalamba C: The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol.* 2013, 4: 46–57. 10.5897/JPA2013.0001
25. Kotwal A., Haddox C., Block M., Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019 Feb 13; 7 (1): e000591. PMID: 30899528; PMCID: PMC6398813. DOI: 10.1136/bmjdr-2018-000591.
26. Hong AR, Yoon JH, Kim HK, Kang HC. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Diabetic Ketoacidosis: A Report of Four Cases and Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jan 28; 11: 14. PMID: 32047478; PMCID: PMC6997462. DOI: 10.3389/fendo.2020.00014.
27. Zezza M, Kosinski C, Mekoguem C, Marino L, Chlioui H, Pitteloud N, Lamine F. Combined immune checkpoint inhibitor therapy with nivolumab and ipilimumab causing acute-onset type 1 diabetes mellitus following a single administration: two case reports. *BMC Endocr Disord.* 2019 Dec 23; 19 (1): 144. PMID: 31870373; PMCID: PMC6929418. DOI: 10.1186/s12902-019-0467-z.
28. Akturk HK, Alkanani A, Zhao Z, Yu L, Michels AW. PD-1 Inhibitor Immune-Related Adverse Events in Patients with Preexisting Endocrine Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Oct 1; 103 (10): 3589–3592. PMID: 30124874; PMCID: PMC6179163. DOI: 10.1210/clinem.2018-01430.
29. Lee S, Morgan A, Shah S, et al. Rapid-onset diabetic ketoacidosis secondary to nivolumab therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2018; 2018: 18–0021–18–0021.
30. Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, Yilmaz M, Reynolds KL. Immune-Related Adverse Events (irAEs): Diagnosis, Management, and Clinical Pearls. *Curr Oncol Rep.* 2020 Mar 21; 22 (4): 39. PMID: 32200442. DOI: 10.1007/s11912-020-0897-9.
31. Godwin JL, Jaggi S, Sirisena I, Sharda P, Rao AD, Mehra R, Veloski C. Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer. *J Immunother Cancer.* 2017 May 16; 5:40. PMID: 28515940; PMCID: PMC5433051. DOI: 10.1186/s40425-017-0245-2.
32. Venetsanaki V., Boutis A., Chrisoulidou A., Papakotoulas P. Diabetes Mellitus Secondary to Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr. Oncol.* 2019, 26, 111–114. <https://doi.org/10.3747/co.26.4151>
33. Saleh AO, Taha R, Mohamed SFA, Bashir M. Hyperosmolar Hyperglycaemic State and Diabetic Ketoacidosis in Nivolumab-Induced Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021 Aug 13; 8 (8): 002756PMID: 34527623; PMCID: PMC8436836. DOI: 10.12890/2021_002756.
34. Delasos L, Bazewicz C, Sliwinski A, Lia NL, Vredenburg J. New onset diabetes with ketoacidosis following nivolumab immunotherapy: A case report and review of literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2021 Apr; 27 (3): 716–721. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32723064. DOI: 10.1177/1078155220943949.
35. Fujiwara N, Watanabe M, Katayama A, Noda Y, Eguchi J, Kataoka H, Kagawa S, Wada J. Longitudinal observation of insulin secretory ability before and after the onset of immune checkpoint inhibitor-induced diabetes mellitus: A report of two cases. *Clin Case Rep.* 2021 Sep 7; 9 (9): e04574. PMID: 34522382; PMCID: PMC8424178. DOI: 10.1002/ccr3.4574.
36. Baroud S, Mirza L. New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus After Treatment with Nivolumab for Melanoma. *Cureus.* 2021 Oct 11; 13 (10): e18679. PMID: 34786258; PMCID: PMC8580131. DOI: 10.7759/cureus.18679.
37. Kapke J, Shaheen Z, Kilari D, Knudson P, Wong S. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Type 1 Diabetes Mellitus: Case Series, Review of the Literature, and Optimal Management. *Case Rep Oncol.* 2017 Oct 17; 10 (3): 897–909. PMID: 29279690; PMCID: PMC5731100. DOI: 10.1159/000480634.
38. Li X, Kover KL, Heruth DP, Watkins DJ, Guo Y, Moore WV, He LG, Zang M, Clements MA, Yan Y. Thioredoxin-interacting protein promotes high-glucose-induced macrovascular endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Nov 4; 493 (1): 291–297. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28890350; PMCID: PMC5718837. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.028.
39. Li X, Kover KL, Heruth DP, Watkins DJ, Guo Y, Moore WV, He LG, Zang M, Clements MA, Yan Y. Thioredoxin-interacting protein promotes high-glucose-induced macrovascular endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Nov 4; 493 (1): 291–297. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28890350; PMCID: PMC5718837. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.028.
40. Kapke J, Shaheen Z, Kilari D, Knudson P, Wong S. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Type 1 Diabetes Mellitus: Case Series, Review of the Literature, and Optimal Management. *Case Rep Oncol.* 2017 Oct 17; 10 (3): 897–909. PMID: 29279690; PMCID: PMC5731100. DOI: 10.1159/000480634.
41. Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Ruffilli I, Patrizio A, Galdiero MR, Baldini E, Ulisse S, Marone G, Antonelli A. Autoimmune Endocrine Dysfunctions Associated with Cancer Immunotherapies. *Int J Mol Sci.* 2019 May 24; 20 (10): 2560. PMID: 31137683; PMCID: PMC6566424. DOI: 10.3390/ijms20102560.
42. Antonelli A., Ferrari S.M., Fallahi P. Current and future immunotherapies for thyroid cancer. *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2018, 18, 149–159.
43. Postow M.A. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* 2015, 35, 76–83.

Статья поступила: 21.10.22

Получена после рецензирования: 16.11.22

Принята в печать: 18.11.22

Сведения об авторах

Льянова Аза Ахметовна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: blackswan-11@mail.ru. Scopus: 57215860396. eLibrary SPIN: 5292–6017. Researcher ID: U-7313–2019. ORCID: 0000–0001–8723–5897

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., проф., рук. отдела лекарственного лечения опухолей¹. E-mail: lubovvurievna@gmail.com. Scopus: 7004401163. Researcher ID: U-8132–2019. eLibrary SPIN: 4857–6202. ORCID: 0000–0002–4822–5044

Абрамова Наталья Александровна, к.м.н., с.н.с. отдела лекарственного лечения опухолей¹. E-mail: pylulkin@mail.ru. eLibrary SPIN: 1784–8819. Scopus: 57215521055. ORCID: 0000–0001–7793–9794

Теплякова Мария Андреевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: teplyakova0308@gmail.com. eLibrary SPIN: 5495–5264. Scopus: 57221995718. Researcher ID: GPP-0725–2022. ORCID: 0000–0002–1957–4931

Попова Ирина Леонидовна, к.м.н., с.н.с. отдела лекарственного лечения опухолей¹. E-mail: sofira09@rambler.ru. Scopus: 37038306900. Researcher ID: U-6397–2019. eLibrary SPIN: 4542–1937. ORCID: 0000–0003–4865–8832

Тихановская Наталья Михайловна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: ntihanovskaya@mail.ru. eLibrary SPIN: 9000–4877. Scopus: 57195472204. ORCID: 0000–0001–5139–2639

Сторожакова Анна Эдуардовна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: maymur@list.ru. eLibrary SPIN: 2804–7474. Researcher ID: U-6202–2019. Scopus: 57045921800. ORCID: 0000–0003–0965–0264

Рядинская Людмила Алексеевна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: riadinskaya10@mail.ru. eLibrary SPIN: 6146–2396. Scopus: 57192878236. ORCID: 0000–0002–5964–2513

Удаленкова Ирина Александровна, к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: forturn10@rambler.ru. eLibrary SPIN: 2175–4570. ORCID: 0000–0003–0075–6935

Калабанова Елена Александровна, к.м.н., с.н.с. отдела лекарственного лечения опухолей¹. E-mail: alenakalabanova@mail.ru. eLibrary SPIN: 9090–3007. Researcher ID: V-2943–2019. Scopus: 57046062200. ORCID: 0000–0003–0158–3757

Трифанов Дмитрий, к.м.н.² E-mail: trifanov@yandex.ru. Scopus: 56768112100. ORCID: 0000–0002–6937–0590

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

²Больница Christiana Care, г. Ньюарк, штат Делавэр, США

Автор для переписки: Теплякова Мария Андреевна. E-mail: teplyakova0308@gmail.com

Для цитирования: Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Теплякова М.А., Попова И.А., Тихановская Н.М., Сторожакова А.Э., Рядинская Л.А., Удаленкова И.А., Калабанова Е.А., Трифанов Д. Анти-PD-1 – индуцированный сахарный диабет 1 типа у больного с рецидивирующим плоскоклеточным раком ротоглотки. *Медицинский алфавит.* 2022; (31): 28–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-28-34>.

About authors

Lianova Aza A., PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: blackswan-11@mail.ru. Scopus: 57215860396. eLibrary SPIN: 5292–6017. Researcher ID: U-7313–2019. ORCID: 0000–0001–8723–5897

Vladimirova Lyubov Yu., DM Sci, professor, head of Dept of Drug Treatment of Tumors¹. E-mail: lubovvurievna@gmail.com. Scopus: 7004401163. Researcher ID: U-8132–2019. eLibrary SPIN: 4857–6202. ORCID: 0000–0002–4822–5044

Abramova Natalia A., PhD Med, senior researcher at Dept of Drug Treatment of Tumors¹. E-mail: pylulkin@mail.ru. eLibrary SPIN: 1784–8819. Scopus: 57215521055. ORCID: 0000–0001–7793–9794

Teplyakova Maria A., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: teplyakova0308@gmail.com. eLibrary SPIN: 5495–5264. Scopus: 57221995718. Researcher ID: GPP-0725–2022. ORCID: 0000–0002–1957–4931

Popova Irina L., PhD Med, senior researcher at Dept of Drug Treatment of Tumors¹. E-mail: sofira09@rambler.ru. Scopus: 37038306900. Researcher ID: U-6397–2019. eLibrary SPIN: 4542–1937. ORCID: 0000–0003–4865–8832

Tikhanovskaya Natalia M., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: ntihanovskaya@mail.ru. eLibrary SPIN: 9000–4877. Scopus: 57195472204. ORCID: 0000–0001–5139–2639

Storozhakova Anna E., PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: maymur@list.ru. eLibrary SPIN: 2804–7474. Researcher ID: U-6202–2019. Scopus: 57045921800. ORCID: 0000–0003–0965–0264

Ryadinskaya Lyudmila A., PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: riadinskaya10@mail.ru. eLibrary SPIN: 6146–2396. Scopus: 57192878236. ORCID: 0000–0002–5964–2513

Udalenkova Irina A., PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy¹. E-mail: forturn10@rambler.ru. eLibrary SPIN: 2175–4570. ORCID: 0000–0003–0075–6935

Kalabanova Elena A., PhD Med, senior researcher of the Dept of Drug Treatment of Tumors². E-mail: alenakalabanova@mail.ru. eLibrary SPIN: 9090–3007. Researcher ID: V-2943–2019. Scopus: 57046062200. ORCID: 0000–0003–0158–3757

Trifanov Dmitry, MD, PhD Med, E-mail: trifanov@yandex.ru. Scopus: 56768112100. ORCID: 0000–0002–6937–0590

¹National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

²Christiana Care Hospital, Newark, DE, USA

Corresponding author: Teplyakova Maria A. E-mail: teplyakova0308@gmail.com

For citation: Lianova A.A., Vladimirova L.Yu., Abramova N.A., Teplyakova M.A., Popova I.A., Tikhanovskaya N.M., Storozhakova A.E., Ryadinskaya L.A., Udalenkova I.A., Kalabanova E.A., Trifanov D. Anti-PD-1-induced type 1 diabetes mellitus in patient with recurrent oropharyngeal squamous cell cancer. *Medical alphabef.* 2022; (31):28–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-28-34>.



Результаты лечения пациентов с раком носоглотки после суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить частоту ответа у пациентов с местнораспространенным раком носоглотки, получавших химиоэмболизацию сосудов опухоли и дистанционную лучевую терапию в сочетании с химиотерапией.

Материал и методы. В проспективное исследование были включены пациенты с местнораспространенным раком носоглотки, получавшие лечение в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова с 2012 по 2021 год. Всем пациентам была проведена суперселективная химиоэмболизация сосудов опухоли микросферами доxorубина с последующей ДЛТ раз в день 5 дней в неделю (2,0 Гр на фракцию). Скорость ответа на лечение оценивалась в соответствии с критериями RECIST 1.1 через 3 недели после завершения этапа лечения.

Результаты. В исследование включен 21 пациент. Средний возраст составлял 47 лет (IQR: 20–60). Опухоли были классифицированы как cT3N0M0 в 1 (4,8%) случае, cT3N1M0 в 6 (28,6%) случаях, cT3N2M0 в 5 (23,8%) случаях, cT4N0M0 в 1 (4,8%) случае, cT4N1M0 в 1 (4,8%) случае и cT4N2M0 в 7 (33,4%) случаях. Были выявлены следующие гистопатологические типы НК: тип I по ВОЗ (n = 1), тип II по ВОЗ (n = 7) и тип III по ВОЗ (n = 13). У 14 (66,7%) пациентов опухоль была не ассоциирована с EBV, и у 7 – ассоциирована с EBV. У 20 (95,2%) пациентов были абсолютные противопоказания к ДЛТ. Всем пациентам была проведена химиоэмболизация. Полный регресс (ПР) после химиоэмболизации был достигнут у 3 (14,3%) пациентов, частичный регресс (ЧР) – у 4 (19%) пациентов, стабилизация – у 12 (57,1%), прогрессирование – у 2 (9,6%) пациентов. У каждого из 21 пациента была ДЛТ (средняя общая доза 66 Гр [IQR: 60–72]). ПР после ДЛТ была достигнута у 17 (80%) пациентов, а прогрессирование выявлено у 4 пациентов (20%).

Заключение. Основываясь на полученных данных, можно сделать вывод, что химиоэмболизация сосудов злокачественной опухоли носоглотки обеспечивает приемлемую частоту ответа у пациентов с местнораспространенными опухолями носоглотки и позволяет проводить химиотерапию в полных дозах, дистанционную химиолучевую терапию в радикальных дозах без длительных перерывов. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки местного контроля за опухолями носоглотки после лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: местнораспространенные опухоли носоглотки, опухоли головы и шеи, химиоэмболизация, комбинированное лечение опухолей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of treatment of patients with nasopharyngeal cancer after superselective chemoembolization of tumor vessels

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

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

SUMMARY

Background. Radiation therapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NC) has a high incidence of fatal complications, which leads to absolute contraindications to External Beam Radiation Therapy (EBRT). Chemoembolization of a nasopharyngeal tumor significantly reduces these risks and allows for EBRT. The aim of this study was to assess response rate after chemoembolization and EBRT.

Objective. To evaluate the response rate in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer treated with chemoembolization of tumor vessels and external beam radiation therapy in combination with chemotherapy.

Methods. Prospective descriptive study was conducted. Patients with cT3–4, N0–2, M0 NC treated in April 2016–March 2021 were enrolled. All patients had chemoembolization with doxorubicin's microspheres followed by EBRT administered once daily (2.0 Gy per fraction). Treatment response rate was assessed according RECIST 1.1 criteria in three weeks.

Results. Twenty-one patients were identified. The median age was 47 years (IQR: 20–60). Tumors were staged as cT3N0M0 in 1 (4.8%) case, cT3N1M0 in 6 (28.6%) cases, cT3N2M0 in 5 (23.8%) cases, cT4N0M0 in 1 (4.8%) case, cT4N1M0 in 1 (4.8%) case and cT4N2M0 in 7 (33.4%) cases. There were the following histopathology types of NC: WHO type I (n = 1), WHO type II (n = 7) and WHO type III (n = 13). Fourteen (66.7%) patients had EBV-non-associated tumor and 7 patients were EBV-associated. Twenty (95.2%) patients had absolute contraindications to EBRT. All patients had chemoembolization. Complete response (CR) after chemoembolization was achieved in 3 (14.3%) patients, partial response (PR) was in 4 (19%) patients, stabilization was in 12 (57.1%), and progression was in 2 (9.6%) patients. All 21 patients had EBRT (median total dose 66 Gy [IQR: 60–72]). CR after EBRT was achieved in 17 (80%) patients and progression was in 4 (20%) patients.

Conclusions. Chemoembolization provides acceptable response rate in patients with locally advanced NC and allows for EBRT. Further studies are needed to evaluate local control.

KEYWORDS: locally advanced nasopharyngeal cancer, head and neck cancer, chemoembolization.

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

Введение

Согласно данным эпидемиологических источников, первичная заболеваемость раком носоглотки в 2020 году в мире составляет 129079, летальность рака носоглотки – 72987 случаев [4, 5]. На страны Азиатского региона

в 2020 году пришлось 119 тысяч случаев, 47,7% всех случаев рака носоглотки в мире сконцентрировано в КНР. В РФ в 2020 году было зафиксировано около 5 тысяч случаев данной нозологии.

Помимо генетической предрасположенности, на заболеваемость оказывают влияние вирус Эпштейна – Барр, табакокурение, алкоголь и плохая гигиена полости рта. К сожалению, несмотря на выраженную клиническую картину (диплопия, экзофтальм, потеря чувствительности, невралгические боли, нарушение глотания), которая связана с поражением черепных нервов, около 70% пациентов обращается уже с местнораспространенным опухолевым процессом [8].

«Золотым стандартом» лечения местнораспространенной опухоли носоглотки (III–IV стадии) считается химиолучевая терапия, чья эффективность была доказана в межгрупповом исследовании «Химиорадиотерапия по сравнению с радиотерапией у пациентов с местнораспространенным раком носоглотки 0099» [3]. При этом в случае большого объема облучаемой первичной опухоли носоглотки значительно возрастают риски потенциально летальных осложнений, что в ряде случаев является противопоказанием для дистанционной лучевой терапии.

При первичной диагностике рака носоглотки мы сталкиваемся со сложностями назначения полноценного лечения из-за степени распространения опухолевого процесса. В такой ситуации, когда пациенты обращаются с местным распространением первичной опухоли носоглотки, с разрушением костей лицевого скелета, с распространением первичной опухоли к основанию черепа и деструкцией костей, в данном случае конечно же невозможно начать лечение с химиолучевой терапии. В таких случаях лечение начинают с индукционных циклов химиотерапии ввиду степени распространения опухолевого процесса, чаще всего из-за риска осложнений. Системное лечение назначают с редукцией доз химиопрепаратов, эффективность такого режима химиотерапии значительно ниже. Поэтому методика проведения химиоэмболизации сосудов опухоли на первичном этапе позволяет минимизировать осложнения путем эмболизации питающих сосудов опухоли. Эта одна из современных методик малоинвазивной терапии злокачественных опухолей. Она характеризуется малой травматичностью, возможностью создания высокой концентрации химиопрепарата внутри опухоли при минимальном общем токсическом эффекте, а также ишемизацией новообразования [1, 2]. Таким образом, химиоэмболизация сосудов опухоли, выполненная на первом этапе лечения, могла бы помочь пациентам с местнораспространенными опухолями носоглотки начать химиолучевую терапию за счет уменьшения опухолевого объема и снижения риска кровотечения, а также в дальнейшем назначения химиопрепаратов в индукционном режиме без редукции доз в плане комбинированного и комплексного лечения. В нашем исследовании мы планируем оценить эффективность данного метода у пациентов с местнораспространенной опухолью носоглотки как один из важных этапов комплексного подхода в лечении данной категории пациентов.

Материалы и методы

Способ лечения местнораспространенных злокачественных новообразований носоглотки, включающий хирургическое вмешательство (химиоэмболизацию сосудов опухоли) и последующую химиолучевую терапию, отличающийся тем, что перед химиолучевой терапией выполняют суперселективную рентгенэндоваскулярную химиоэмболизацию сосудов опухоли с использованием микросфер НераSphere, насыщенных

противоопухолевым препаратом дексорибицином. Через 21 день после суперселективной химиоэмболизации в одновременном режиме проводят адьювантную конформную дистанционную лучевую терапию на область опухоли носоглотки в суммарной очаговой дозе 66–70 Гр и разовой очаговой дозе 2 Гр в сочетании с химиотерапией цисплатином в дозе 75 мг/м² или карбоплатином AUC-5 и 5-фторурацилом в дозе 750 мг/м².

Для установления истинной степени распространенности опухолевого процесса пациентам проводилась магнитно-резонансная томография (при противопоказаниях: компьютерная томография головного мозга и мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием – контрастный препарат Омнипак) мягких тканей головы и шеи, головного мозга с внутривенным контрастированием (контрастный препарат Гадовист), компьютерная томография черепа и костей лицевого скелета с внутривенным контрастированием (контрастный препарат Омнипак).

Для оценки эффекта суперселективной химиоэмболизации использовалась магнитно-резонансная томография мягких тканей головы и шеи, головного мозга с внутривенным контрастированием (контрастный препарат Гадовист), компьютерная томография головного мозга и черепа, костей лицевого скелета с внутривенным контрастированием.

Оценка эффекта проводимой терапии проводилась после достижения пациентами суммарной очаговой дозы 40 Гр при помощи магнитно-резонансной томографии мягких тканей головы и шеи с внутривенным контрастированием (контрастный препарат Гадовист), при противопоказаниях – КТ аналогичных зон (контрастный препарат Омнипак).

Последующая оценка эффекта лечения выполнялась через 3 недели после окончания лучевой терапии и каждого двух адьювантных циклов химиотерапии по схеме PF (цисплатином в дозе 100 мг/м² или карбоплатином AUC-5 и 5-фторурацилом в дозе 1000 мг/м²) также при помощи магнитно-резонансной томографии мягких тканей головы и шеи (контрастный препарат Гадовист) (либо КТ-исследования данных зон с препаратом Омнипак).

При получении эффекта от проведенного лечения комплексного лечения и имеющемся полном регрессе первичной опухоли и метастатического поражения лимфатических узлов проводились еще два консолидирующих цикла полихимиотерапии. Консолидирующие циклы проводились по схеме PF (цисплатином в дозе 100 мг/м² или карбоплатином AUC-5 и 5-фторурацилом в дозе 1000 мг/м²).

Динамическое наблюдение пациентов осуществлялось в течение первого года каждые 3 месяца, второй и третий год – каждые 6 месяцев, последующие годы наблюдения – раз в год при помощи следующих методов: магнитно-резонансная томография мягких тканей головы и шеи с внутривенным контрастированием; компьютерная томография органов грудной, брюшной полости с внутривенным контрастированием; ультразвуковое исследование мягких тканей шеи с эластографией, фиброназоларингоскопией.

Оценка по критериям Recist 1.1

Данные критерии оценки ответа солидных опухолей наиболее широко применяются в клинической практике и в клинических исследованиях. Ключевые понятия RECIST 1.1 включают:

- 1) таргетные очаги (не более пяти, не более двух на орган);
- 2) измеряемые очаги (размер не менее 10 мм для солидного очага, метастатический лимфатический узел более 15 мм по короткой оси, литический или смешанный очаг в кости с мягкотканым компонентом не менее 10 мм);
- 3) неизмеряемые очаги (остеобластические очаги, поражение мозговых оболочек, плевральный и перикардальный выпот, асцит и перитонеальные метастазы и лимфогенный карциноматоз).

Основные правила измерения в RECIST 1.1: в солидном очаге оценивается только наиболее длинный диаметр, в лимфатическом узле – наиболее короткий диаметр, в костном очаге – солидный компонент.

В системе RECIST 1.1 при выполнении КТ-исследования обязательно использование внутривенного контрастирования с единой методикой постконтрастного сканирования. При этом для сливающихся / разделившихся очагов сравнивается наиболее длинный диаметр общего очага с суммой наиболее длинных размеров новых очагов. Сумма диаметров всех выбранных таргетных очагов считается отправной точкой для оценки эффекта. Все другие очаги считаются нетаргетными и учитываются в дальнейшем именно в таком качестве. Заключение об эффективности терапии делается на основании результата радиологических исследований и учитывает следующие градации: полный регресс, частичный регресс, стабилизация или прогрессирование заболевания. ПР предполагает полное исчезновение всех измеряемых и неизмеряемых очагов. ЧР – уменьшение опухолевой массы более чем на 30% по сравнению с исходной суммой диаметров очагов. Стабилизация означает, что нет уменьшения опухолевой массы, достаточного для оценки в качестве частичного ответа или увеличения опухолевой массы, которое можно оценить как прогрессирование заболевания. Прогрессирование – увеличение опухолевой массы (включающей новые измеримые опухолевые очаги) на 20% и более по сравнению с исходным размером. Оценка производится каждые 6–8 недель.

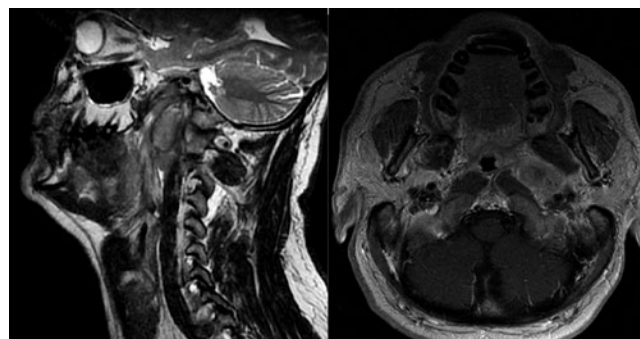
Критериями включения пациентов в исследования были: возраст старше 18 лет; подписанное добровольное согласие на использование данных пациента в исследовании; установленный диагноз, подтвержденный морфологически, местнораспространенного рака носоглотки T3-4N1-3M0-стадии; оценка соматического статуса по критериям ECOG 0–1; отрицательное значение теста на беременность.

В исследование был включен 21 пациент. Средний возраст составлял 47 лет (IQR: 20–60). Опухоли были классифицированы как cT3N0M0 в 1 (4,8%) случае, cT3N1M0 в 6

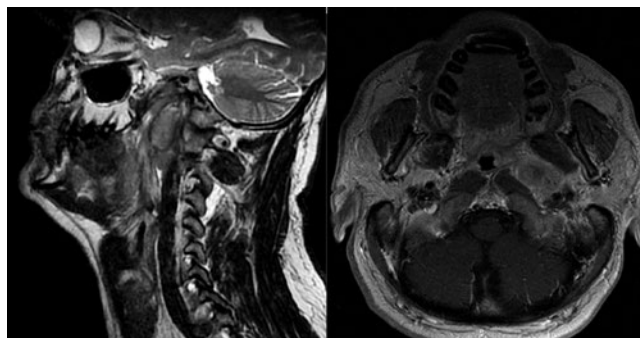
Таблица 1
Характеристика пациентов

Показатель	Пациенты, абс. число	Процент
Возраст, лет	47 (20–60)	
Стадия TNM:		
cT3N0M0	1	4,8
cT3N1M0	6	28,6
cT3N2M0	5	23,8
cT4N0M0	1	4,8
cT4N1M0	1	4,8
cT4N2M0	7	33,4
Гистологический тип (по ВОЗ):		
I	1	4,8
II	7	33,4
III	13	61,9
EBV		
Да	7	33,4
Нет	14	66,7

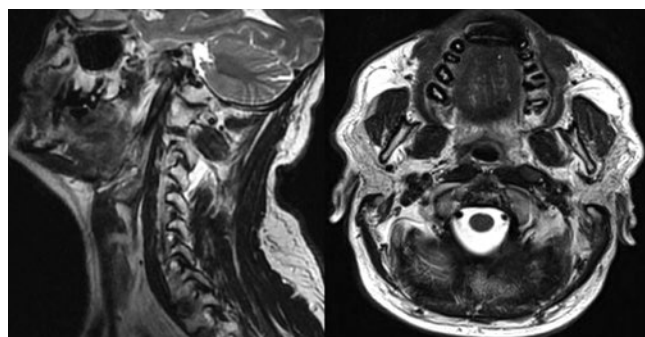
(28,6%) случаях, cT3N2M0 в 5 (23,8%) случаях, cT4N0M0 в 1 (4,8%) случае, cT4N1M0 в 1 (4,8%) случае и cT4N2M0 в 7 (33,4%) случаях. Были выявлены следующие гистопатологические типы НК: тип I по ВОЗ ($n = 1$), тип II по ВОЗ ($n = 7$) и тип III по ВОЗ ($n = 13$). У 14 (66,7%) пациентов опухоль была не ассоциирована с EBV, у 7 пациентов – ассо-



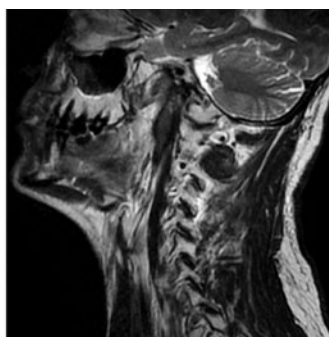
А



Б

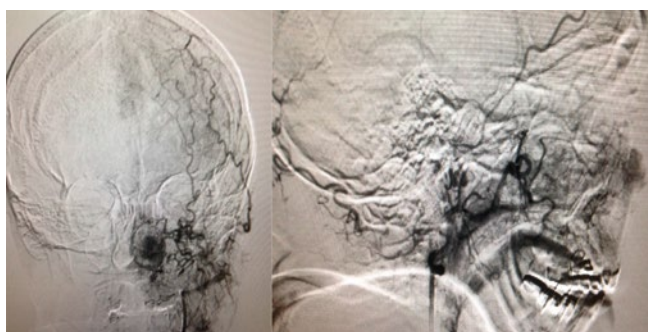


В

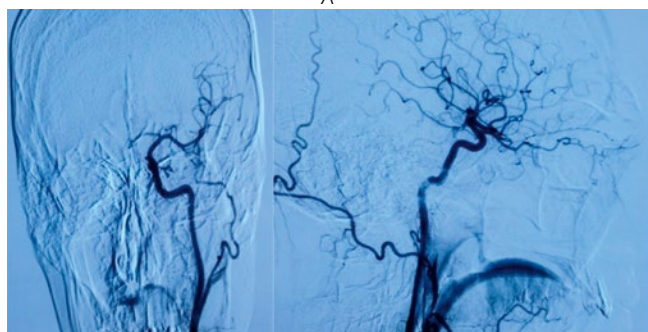


Г

Рисунок 1.
МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием: А – до проведения ХЭ; Б – через 2 недели после проведения ХЭ; В – после завершения курса ХЛТ; Г – контроль через 4 года после окончания лечения.



А



Б

Рисунок 2. Ангиография сосудов опухоли: А – перед выполнением ХЭ; Б – после выполнения ХЭ.

цирована с EBV. У 20 (95,2%) пациентов были абсолютные противопоказания к ДЛТ. Всем пациентам была проведена химиоэмболизация сосудов опухоли носоглотки.

Результаты

Проведен анализ полученных данных в группах пациентов, подвергавшихся химиоэмболизации сосудов опухоли, а далее – химиолучевой терапии. Полученный анализ данных представлен в *таблице 2*.

Согласно *таблице 2*, полный регресс первичной опухоли (ПРПО) после химиоэмболизации был достигнут у 3 (14,3%) пациентов, частичный регресс (ЧР) – у 4 (19%), стабилизация – у 12 (57,1%), прогрессирование – у 2 (9,6%). После проведенной химиоэмболизации в пораженных лимфоузлах отмечалась стабилизация, что связано с селективной эмболизацией сосудов опухоли.

У каждого из 21 пациента была проведена ДЛТ (средняя общая доза 66 Гр [IQR: 60–72]). ПР (ПО и ЛУ) после ДЛТ был достигнут у 17 (80%) пациентов, а прогрессирование выявлено у 4 (20%) пациентов.

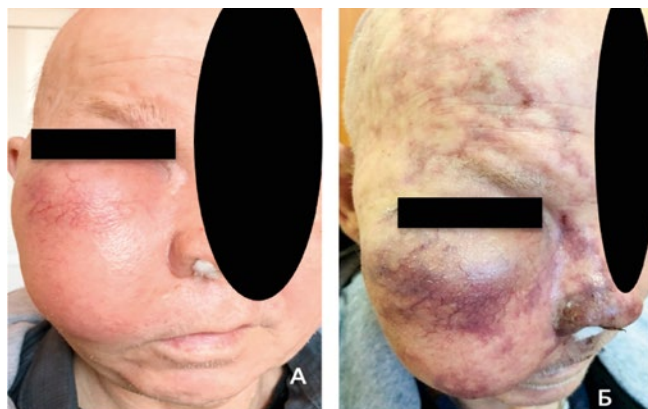


Рисунок 3. А – пациент до проведения химиоэмболизации сосудов опухоли; Б – пациент после проведения химиоэмболизации сосудов опухоли. Развитие некроза.

Таблица 2
Ответ на лечение после проведения ХЭ (по Recist 1.1)

Эффект от проведенного лечения	Пациенты, абс. число	Процент
Полный регресс (первичной опухоли [ПО])	3	14,3
Частичный регресс (ПО)	4	19,0
Стабилизация (ПО)	12	57,1
Прогрессирование (ПО)	2	9,6
Всего	21	100,0

Таблица 3
Ответ на лечения после проведения ДЛТ (по Recist 1.1)

Эффект от проведенного лечения	Пациенты, абс. число	Процент
Полный регресс (ПО и ЛУ)	17	80
Прогрессирование	4	20
Всего	21	100

Осложнения

У 2 (9,6%) пациентов развились осложнения в виде развития некроза дерматома. В одном случае это было связано с обширным местным распространением опухолевого процесса, развитой сосудистой сетью опухоли. В другом случае – с индивидуальными особенностями конфигурации сосудов и питания дерматома.

Обсуждение

Несмотря на то что процедура химиоэмболизации давно известна и часто применяется при лечении, например, гепатоцеллюлярного рака, эффект ее при терапии опухолей головы и шеи исследован не так широко, что связано не только с редкостью данной нозологии, но и анатомически сложным расположением первичной опухоли и высоких рисков осложнений в виде возможных инсультов и некрозов мягких тканей шеи лица, носа и языка. Для исключения данного вида осложнений необходимо иметь глубокое знание анатомии и практические навыки и опыт проведения данного вмешательства, а при возникновении возможных осложнений – способность их устранить в короткие сроки.

Эффекты химиоэмболизации сосудов опухоли изучены: благодаря ишемизации опухоли размер его уменьшается, риск кровотечения из опухоли резко снижается. Согласно исследованиям Wu *et al.*, Guo *et al.*, размер первичной опухоли (GTV-P), оцененный до начала проведения химиолучевой терапии, является прогностическим фактором [6, 11].



Рисунок 4. А – некроз крыла носа после проведения химиоэмболизации сосудов опухоли; Б – отхождение некротических масс после проведения химиоэмболизации сосудов опухоли.

Однако исследований по поводу влияния GTV-P на прогноз после проведенной индукционной химиотерапии нет.

В исследовании М. I. Koukourakis *et al.* была продемонстрирована важность плотности сосудов в опухоли, так как гипоксия опухолевой ткани может непосредственно негативно влиять на результат лучевой и химиолучевой терапии [7]. В связи с этим возникает вопрос: химиоэмболизация сосудов опухоли может оказывать негативный эффект на последующую химиолучевую терапию? Ранее в статье Y. Mikami *et al.* было обсуждено влияние скорости неоангиогенеза на прогноз при опухолях головы и шеи [9].

В исследовании S. Rohde *et al.*, опубликованном в 2006 году было описано две группы пациентов с плоскоклеточным раком полости рта и орофарингеальной области. Обе группы получали цисплатин в дозе 150 мг/м² в неoadьювантном режиме, но в основной группе введение цисплатина выполнялось при помощи химиоэмболизации, а в контрольной группе проводилась стандартная внутривенная инфузия. Определение концентраций цисплатина в опухоли и плазме крови показало, что при химиоэмболизации концентрация цисплатина в опухоли в несколько раз выше, чем при инфузии (180 против 37 мкм соответственно). При этом уровень ответа первичной опухоли составил 73 % против 43 % соответственно ($p < 0,001$) [10].

В исследовании М. Al-Sarraf *et al.* сравнивались две группы пациентов. Обе группы получали радиотерапию фракциями по 1,8–2,0 Гр в день в течение 5 дней с перерывом 2 дня в количестве 35–39 фракций до суммарной дозы, равной 70 Гр. Однако основная группа, в отличие от контрольной, дополнительно получала химиотерапию цисплатином 100 мг/м² 1-й, 22-й и 43-й дни совместно с лучевой терапией, а затем еще три курса химиотерапии в адьювантном режиме: 80 мг/м² цисплатина в 1-й день в сочетании с 5-фторурацилом 1000 мг/м² в день в 1–4-й дни с перерывом 28 дней от начала введения. Общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость в контрольной группе составила 47 и 24 % соответственно. Применение же сочетанного химиолучевого лечения в основной группе увеличило общую 3-летнюю выживаемость до 78 % ($p < 0,005$), а безрецидивную – до 69 % ($p < 0,001$) [3]. К сожалению, данных по 3-летней выживаемости нами в данный момент не получено, однако стоит отметить, что мы получили сравнимую эффективность (полный регресс достигнут у 80 % пациентов в нашем исследовании) при проведении первым этапом химиоэмболизации сосудов опухоли при комбинированном лечении.

Стоит отметить, что наше исследование начато в сентябре 2018 года, набор материала осуществляется по на-

стоящее время, в процессе набора у нас была возможность оценить весь цикл лечения, и в настоящий момент мы продолжаем наблюдение за пациентами, однако не все из них к настоящему моменту достигли медианы наблюдения, что не дает нам возможности оценить статистически общую 3-летнюю выживаемость, но нами запланировано оценить 3-летнюю общую и безрецидивную выживаемость.

Выводы

Основываясь на полученных данных, можно сделать вывод, что химиоэмболизация сосудов злокачественной опухоли носоглотки обеспечивает приемлемую частоту ответа у пациентов с местнораспространенными опухолями носоглотки и позволяет проводить химиотерапию в полных дозах, дистанционную химиолучевую терапию в радикальных дозах, без длительных перерывов. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки местного контроля за опухолями носоглотки после лечения.

Список литературы / References

1. Гранов А. М. Интервенционная радиология в онкологии: пути развития и технологии. А. М. Гранов, М. И. Давыдов. СПб.: Фолиант, 2013. 560 с.
2. Granov A. M. Interventional radiology in oncology: Ways of development and technology. A. M. Granov, M. I. Davydov. St. Petersburg: Foliant, 2013. 560 p.
3. Таразов П. Г. Методы регионарной терапии опухолей различных локализаций. П. Г. Таразов. Практическая онкология. Том 16. № 4. 2015. С. 131–139.
4. Tarazov P. G. Methods of regional therapy of tumors of various localizations. P. G. Tarazov. Practical oncology. Volume 16. No. 4. 2015. P. 131–139.
5. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol*. 1998;16 (4): 1310–1317.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
7. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2018. <https://gco.iarc.fr/today> (accessed Dec 28, 2018).
8. Guo R, Sun Y, Yu XL, Yin WJ, Li WF, Chen YY, Mao YP, Liu LZ, Li L, Lin AH, Ma J. Is primary tumor volume still a prognostic factor in intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma? *Radiother Oncol*. 2012 Sep; 104 (3): 294–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.09.001.
9. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, Fezoulidis I. Cancer vascularization: implications in radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Sep 1; 48 (2): 545–53. DOI: 10.1016/S0360-3016(00)00677-5. PMID: 10974475.
10. Mao YP, Xie FY, Liu LZ, et al. Re-evaluation of 6th edition of AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma and proposed improvement based on magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 73 (5): 1326–1334.
11. Mikami Y, Tsukuda M, Mochimatsu I, Kokatsu T, Yago T, Sawaki S. Angiogenesis in head and neck tumor. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 1993 Apr; 96 (4): 645–50.
12. Rohde S, Turowski B, Berkefeld J, Kovács AF. Klinische und histopathologische Ergebnisse nach lokaler Chemoembolisation oraler und oropharyngealer Karzinome – Vergleich mit intraarterieller Chemoperfusion (Clinical and histopathological results after local chemoembolization of oral and oropharyngeal carcinoma – comparison with intraarterial chemoperfusion) [published correction appears in *Rofo*. 2006 Dec; 178 (12): 1266. Kovács, A [corrected to Kovács AF]]. *Rofo*. 2006; 178 (10): 979–986.
13. Wu Z, Zeng RF, Su Y, Gu MF, Huang SM. Prognostic Significance of Tumor Volume in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma Undergoing Intensity-Modulated Radiation Therapy. *Head Neck* (2013) 35 (5): 689–94. DOI: 10.1002/hed.23010.

Статья поступила: 25.07.22

Получена после рецензирования: 14.11.22

Принята в печать: 21.11.22

Сведения об авторах

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

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

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

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

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

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

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: Митрофанов А. С., Раджабова З. А.-Г., Котов М. А., Раджабова М. А. Результаты лечения пациентов с раком носоглотки после суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли. *Медицинский алфавит*. 2022; (31): 35–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-35-39>.

For citation: Mitrofanov A. S., Radzhabova Z. A.-G., Kotov M. A., Radzhabova M. A. Results of treatment of patients with nasopharyngeal cancer after superselective chemoembolization of tumor vessels. *Medical alphabet*. 2022; (31):35–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-35-39>

Применение ультразвукового исследования с контрастированием для оценки эффективности выполнения абляции опухоли почки

Л. А. Митина, С. О. Степанов, В. В. Ратушная, Д. В. Долгачева, В. А. Соловьев, К. А. Малекин

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Статья посвящена ультразвуковому исследованию с контрастным усилением у пациентов на разных этапах малоинвазивного (радиочастотной абляции [РЧА]) лечения опухоли почки.

Цель. Повысить эффективность малоинвазивного лечения злокачественных опухолей почек с применением контрастного препарата при ультразвуковом исследовании.

Материалы и методы. В группу вошли 32 (100%) пациента со злокачественными опухолями почек, которым отказано в хирургическом лечении в связи с наличием тяжелой сопутствующей соматической патологии или наличием одной почки. У 3 пациентов наблюдалась аллергическая реакция на контраст, применяемый в КТ и МРТ, поэтому динамическое наблюдение проводилось только на основании данных, полученных при контраст-усиленном ультразвуковом исследовании. Всем пациентам до проведения РЧА и на всех этапах динамического контроля проводилось ультразвуковое исследование с контрастным усилением. У 29 пациентов результаты через месяц после абляции сравнивались с МРТ или КТ с контрастированием.

Выводы. Работа показала, что ультразвуковое исследование почек с контрастным усилением может эффективно проводить оценку эффективности выполнения РЧА злокачественных образований почек у пациентов, которым было отказано в выполнении хирургического лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: контраст-усиленное ультразвуковое исследование, опухоли почек, абляция почек.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ссылка на данный источник обязательна: <https://www.mnloi.nmicr.ru>.

Use of contrast-enhanced ultrasound in evaluating effectiveness of kidney tumor ablation

L. A. Mitina, S. O. Stepanov, V. V. Ratushnaya, D. V. Dolgacheva, V. A. Soloviev, K. A. Malekin

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

SUMMARY

Relevance. The article is devoted to contrast-enhanced ultrasound in patients at different stages of minimally invasive (radiofrequency ablation, RFA) treatment of a kidney tumor.

Objective. To increase the effectiveness of minimally invasive treatment of malignant tumors of the kidneys with the use of a contrast agent in ultrasound examination.

Materials and methods. The group included 32 (100%) patients with malignant tumors of the kidneys who were denied surgical treatment due to the presence of severe concomitant somatic pathology or the presence of one kidney. In 3 patients, an allergic reaction to the contrast used in CT and MRI was observed, therefore, dynamic observation was carried out only on the basis of data obtained during contrast-enhanced ultrasound. Before RFA and at all stages of dynamic control, all patients underwent contrast-enhanced ultrasound examination. In 29 patients, results one month after ablation were compared with contrast-enhanced MRI or CT.

Conclusions. The work showed that contrast-enhanced renal ultrasound can effectively evaluate the effectiveness of RFA of kidney malignancies in patients who were denied surgical treatment.

KEYWORDS: contrast-enhanced ultrasound examination, kidney tumors, kidney ablation.

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

A link to this source is required: <https://www.mnloi.nmicr.ru>.

Актуальность

Несмотря на успешное лечение и проводимую раннюю диагностику, рак почки занимает второе место среди новообразований мочеполовой системы с тенденцией к росту заболеваемости. Сегодня мы располагаем современными и качественными методами лучевой и функциональной диагностики. Сюда входят компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) [1, 2].

Возможности ультразвуковой диагностики не стоят на месте. В настоящее время контрастные препараты стали внедряться и использоваться в УЗ-диагностике. Это был большой прорыв в качестве как ранней диагностики, так и в контроле после проведенного лечения. Преимуществом в лечении остается за хирургическим вмешательством, но объем и тактика этого вмешательства будут напрямую зависеть от полученных диагностических данных. Чаще всего раком почки страдают люди в возрасте от 60 до 75 лет. Как правило, основная масса этих

пациентов имеют в наличии ряд хронических заболеваний, которые, как правило, тоже оказывают влияние на выбор тактики лечения [1–3].

Радиочастотная абляция (РЧА) опухоли почки в большей степени предназначена для пациентов, чье состояние отягощено сопутствующими заболеваниями, наличием контралатерального рецидива или других причин. РЧА используют для лечения малых опухолей почек, но размеры, применяемые к слову «малые», везде различные. В странах Запада к малым опухолям почек относят образования, не превышающие 4 см, в нашей стране эта цифра не более 2,0–2,5 см для оптимально проведенной процедуры [3, 4]. Как утверждают М. Regier и соавт. (1995), первичный успех этих манипуляций колеблется от 88 до 100 %. Более 95 % опухолей диаметром менее 3 см могут подвергнуться полной деструкции. По современным данным, 5-летняя безметастатическая выживаемость пациентов приблизительно 88–99 %. Самое основное преимущество этих методик лечения в том, что в большей степени они не ухудшают функции почки и рекомендованы как основной вариант лечения у больных с нарушением функции второй почки (или ее отсутствием) [2, 4, 5]. РЧА опухоли почки может проводиться в условиях стационара одного дня. Методика заключается в следующем: в опухоль чрескожно под контролем ультразвукового исследования вводят зонд, после этого через этот зонд направляется тепловая энергия с помощью высокочастотного переменного тока, который выпускается из электрода на кончике зонда. Далее со временем происходит коагуляционный некроз и клеточная гибель после того, как температура превысит 48–50 °С. Размер зоны некроза будет напрямую зависеть от времени обработки и температуры. Хочется отметить, что у отдаленных зон опухоли от источника переменного тока есть риск остаться неповрежденными, что чаще происходит в опухолях более 2 см. Некоторые авторы рекомендуют использовать второй зонд или после успешной процедуры переставить первый зонд. Перед проведением РЧА необходимо уточнить диагноз, для чего перед проведением малоинвазивного лечения выполняется пункционная биопсия опухоли почки с морфологическим исследованием полученного материала. Т. М. Wah со своими коллегами доказал эффективность проведения РЧА вместо хирургической операции на 200 пациентах. Контроль этими авторами осуществлялся с помощью КТ и МРТ. Ответ на данное лечение определялся отсутствием накопления контрастного препарата в зоне проведения РЧА. Средний размер опухоли в их работе составил 2,9 см диапазоном 1,0–5,6 см. Возраст 67,7, а диапазон – 21,0–88,6 года, выживаемость составила 46,1 месяца. Основной уровень успеха составил приблизительно от 95,5 до 98,5 %. Поведение контроля за зоной абляции необходимо для своевременного выявления рецидива или диагностики остаточной ткани, не подвергшейся абляции.

Применение контрастного препарата в ультразвуковой диагностике как опухоли почки, так и контроля за качеством проведенного лечения, является актуальным и пер-

спективным в лечении больных с маленькими опухолями почки, особенно в случаях невозможности проведения хирургического лечения [4–6].

Цель исследования: повысить эффективность малоинвазивного лечения злокачественных опухолей почек с применением контрастного препарата при ультразвуковом исследовании.

Материалы и методы

В группу для РЧА вошли 32 (100 %) пациента со злокачественными опухолями почек, которым отказано в хирургическом лечении в связи с наличием тяжелой сопутствующей соматической патологии или наличием одной почки. У 3 пациентов наблюдалась аллергическая реакция на контрастный препарат, применяемый в КТ и МРТ, поэтому динамическое наблюдение проводилось только на основании данных, полученных при контраст-усиленном ультразвуковом исследовании (КУУЗИ). В группе 11 (34,38 %) мужчин и 21 (65,62 %) женщина. Медиана возраста пациентов составила 64,0 года, среднее значение – $64,0 \pm 5,1$ года (здесь и далее – $M \pm \sigma$), минимальное – максимальное значения – 54,0–75,0 года. Медиана размера опухолевых образований пациентов составила 26,0 мм, среднее значение – $26,0 \pm 7,5$ мм (здесь и далее – $M \pm \sigma$), минимальное – максимальное значения – 10,0–51,0 мм.

РЧА выполнялась на системе радиочастотной абляции COOL-TIP (производитель Medtronic, Covidien), использовались игла длиной 15–20 см диаметром 17 G, а также аппарат для радиочастотной абляции Rita 1500X (производитель AngioDynamics) с иглой Rita Starburst XL, длина иглы подбиралась индивидуально (страна-производитель – США). Во время процедуры к опухоли подвели зонд под контролем УЗ-исследования и вводили в центр опухоли. Далее через этот зонд подавали тепловую энергию с помощью высокочастотного переменного тока, который выпускается из электрода на кончике зонда. Термическое повреждение приводило к коагуляционному некрозу и клеточной смерти после того, как температура превысит 50 °С. Размер зоны некроза будет напрямую зависеть от времени обработки и температуры. В зависимости от размера очага временной интервал выбирается индивидуально, но, как правило, не менее 12–15 минут. После проведения процедуры абляции проводился контрольный осмотр УЗИ с контрастированием зоны некроза.

Ультразвуковое исследование почек выполнялось на аппарате Epiq 7 (Philips, Нидерланды) с использованием широкополосного абдоминального конвексного датчика с частотой 3,5–5,0 МГц. Проводили стандартное исследование забрюшинного пространства в В-режиме и доплерографических режимах с оценкой расположения и размеров опухоли и почки, распространения опухоли на окружающие ткани, подвижности почки, наличия или отсутствия тромбов в почечной вене, а также других дополнительных образований и др. Размеры почек, размеры и структура опухоли в В-режиме вноси-



Рисунок 1. Распределение пациентов, которым выполнено КУУЗИ до и после проведения РЧА.

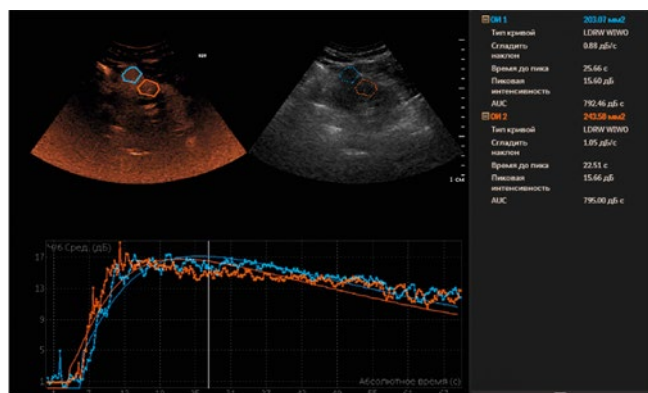


Рисунок 2. Количественные параметры, получаемые в программе, по которым проводился анализ.

лись в таблицы для дальнейшего сравнения с контрастным исследованием и для дальнейшего динамического наблюдения.

Далее проводилось КУУЗИ почек с использованием ультразвукового контрастного препарата Соновью (Bracco Swiss, Швейцария) (2,5 мл на одного пациента) и программного обеспечения QLAB (Philips, Нидерланды). Во время КУУЗИ пациент укладывается на кушетку в зависимости от стороны исследования, успокаивается, уменьшает глубину дыхательных движений передней брюшной стенки. Сначала пациента осматривали в В-режиме для выбора наиболее оптимальной проекции образования (необходимо оптимальное расположение датчика над зоной, где расположены опухоль и паренхима почки [для сравнительной оценки], с четкой визуализацией области интереса). Пациенту вводили 5,0 мл 0,9%-ного раствора NaCl для проверки проходимости катетера. После чего вводили 2,5 мл контрастного препарата Соновью. Сразу после введения дополнительно вводилось 5,0 мл 0,9%-ного раствора NaCl. Одновременно с введением ультразвукового контрастного препарата включалась запись кинопетли и начинался отсчет времени на УЗ-аппарате. Принимая во внимание, что почки – самый подвижный орган при дыхании, для получения наиболее точных качественных и количественных показателей пациентов просили задержать дыхание

на кортикальной фазе от начала исследования (время появления контрастного препарата в корковом веществе почки) и во время начала вымывания контрастного препарата из почки.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ MedCalc 15.8 в среде Windows. Полученные качественные переменные представлены абсолютными и относительными частотами, количественные – в виде медианы, $M \pm \sigma$ (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение), 25–75-го перцентилей, 5–95-го перцентилей, минимального – максимального значений. Сравнение качественных признаков проводили с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера, количественных – по критерию Манна – Уитни. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$. Проводились корреляционный анализ (с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена [rS]) и ROC-анализ (с представлением ROC кривых и стандартных показателей информативности). Для оценки степени корреляции использовалась шкала Чеддока (Chaddock scale). Слабой корреляции соответствовали значения rS от 0,100 до 0,300, умеренной – 0,300–0,500, заметной – 0,500–0,700, высокой – 0,700–0,900, весьма высокой – 0,900–1,000. Достоверными считали корреляции при $p < 0,05$.

Результаты

Размеры опухолей составили от 10 до 51 мм. Гистологическое заключение в группе пациентов с малоинвазивным вмешательством: светлоклеточная карцинома G1 – $n = 12$, светлоклеточная карцинома G2 – $n = 19$, онкоцитома – $n = 1$.

Для дальнейшего динамического контроля всем пациентам было выполнено КУУЗИ через 1, 3, 6 и 12 месяцев после РЧА опухоли. У 7 (21,9%) пациентов выявлена остаточная зона непосредственно после проведенной РЧА. У 2 из 7 остаточная зона выявлена через 3 месяца после проведения РЧА. Оценивались зоны абляции в В-режиме и при контрастировании.

Качественный анализ КУУЗИ опухолей почек был проведен по следующим критериям:

- 1) однородность контрастирования опухоли (1 – однородное; 2 – неоднородное);
- 2) интенсивность контрастирования опухоли относительно паренхимы (1 – выше паренхимы; 2 – ниже паренхимы);
- 3) время поступления ультразвукового контрастного препарата в опухоль относительно паренхимы (1 – раньше, чем в паренхиму; 2 – одновременно с паренхимой; 3 – позже, чем в паренхиму);
- 4) время вымывания ультразвукового контрастного препарата из опухоли относительно паренхимы (1 – раньше, чем из паренхимы; 2 – одновременно с паренхимой; 3 – позже, чем из паренхимы);
- 5) время поступления ультразвукового контрастного препарата в опухоль (с);
- 6) время поступления ультразвукового контрастного препарата в паренхиму (с);

Таблица
Признаки количественного анализа КУУЗИ злокачественных опухолей почек (n = 31)

	AS, дБ/с	TTP, с	PI, дБ	Индекс AS	Индекс TTP	Индекс PI
Светлоклеточный рак (n = 31)	1,90	23,80*	14,53*	1,48*	0,90	0,78
	4,32 ± 9,95	22,37 ± 9,28	16,55 ± 11,91	1,55 ± 0,43	0,99 ± 0,35	0,80 ± 0,29
	0,77–2,50	14,80–27,58	9,94–19,69	1,15–1,90	0,74–1,18	0,55–1,01
	0,25–32,28	7,01–43,49	4,49–48,10	0,85–2,22	0,57–1,82	0,35–1,29
Группа сравнения № 1 (неизменная паренхима рядом со злокачественными образованиями) (n = 31)	0,92#	21,36#	17,33#		0,43–2,11	0,34–1,40
	2,46 ± 5,05	23,21 ± 9,58	21,04 ± 13,41			
	0,56–1,54	15,89–26,42	13,07–25,31			
	0,15–17,50	12,48–47,10	4,86–51,88			
	0,11–23,18	10,05–48,24	2,46–64,19			

- 7) время вымывания ультразвукового контрастного препарата из опухоли (с);
- 8) время вымывания ультразвукового контрастного препарата из паренхимы (с).

Последние четыре параметра, по сути, являются количественными, но поскольку данные параметры оценивались при визуальной оценке, они были отнесены к качественному анализу.

При сравнении оценивались интенсивность контрастирования опухоли относительно паренхимы, время поступления контрастного препарата в опухоль относительно паренхимы, время вымывания контрастного препарата из опухоли относительно паренхимы. В случае неоднородного контрастирования опухоли учитывался наиболее контрастируемый ее участок. Такой же принцип был применен для оценки времени поступления в опухоль и времени вымывания из опухоли.

При проведении количественного анализа параметры автоматически рассчитывались по кривой «время – интенсивность», которую выводила программа после обработки кинопетли. Статистический анализ проводился по следующим, автоматически рассчитываемым, параметрам:

- 1) наклон при подъеме (AS [ascending slope]) (дБ/с);
- 2) время до пика интенсивности (TTP [time to peak]) (с).

Нами проанализированы параметры, которые автоматически рассчитывались при использовании программного обеспечения. Были получены достоверные различия между группами злокачественных образований с группой сравнения: PI при $p < 0,005$, TTP при $p = 0,001$. По признаку AS достоверные различия были выявлены в этих группах (сравнение параметра в опухолях и рядом расположенной неизменной паренхиме).

Визуально КУУЗИ может быть как дополнительным, так и основным методом контроля после малоинвазивного лечения. В режиме реального времени после проведения абляции под контролем УЗИ появившиеся артефакты в зоне абляции (газ, дым) исчезали через 5–10 минут, тогда мы оценивали зону абляции с использованием контрастного препарата. При удовлетворительном лечении зона абляции – анконтрастная и преимущественно больше размеров первичного очага. У 25 пациентов зона абляции – анконтрастная.

У 7 из 32 пациентов отмечалось наличие анконтрастных участков в сочетании с гипоконтрастными участками, что было расценено как неадекватная абляция. У 4 пациентов

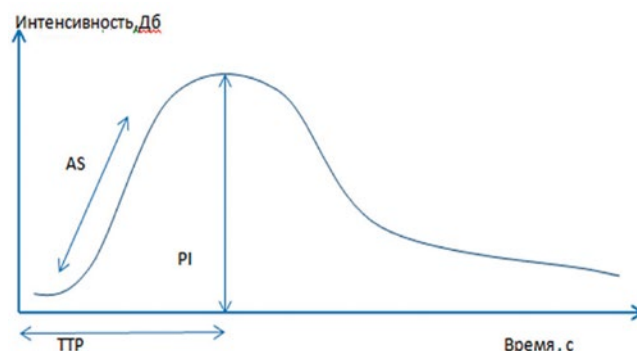


Рисунок 3. Количественные параметры, получаемые в программе, по которым проводился анализ.

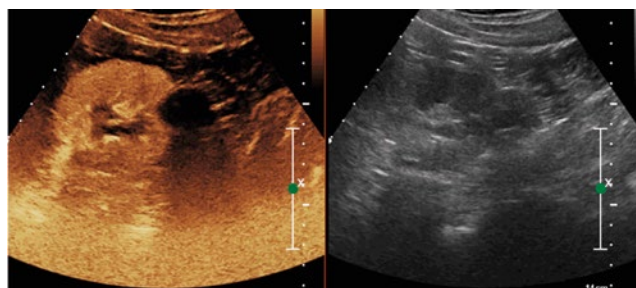


Рисунок 4. Опухоль левой почки. На протяжении всего исследования анконтрастная зона в области абляции. Контрастное исследование через 6 месяцев после РЧА. Оптимально выполненное РЧА.

выполнены биопсия с подтверждением остаточной опухоли и повторная абляция. У всех 4 пациентов вторая абляция – адекватная. Вся зона – анконтрастная.

Три пациента из-за тяжести соматического состояния оставлены под динамическое наблюдение. У одного из них отмечается медленный продолженный рост опухоли.

В процессе динамического контроля оценка зоны контрастирования также интерпретировалась нами как гиперконтрастная зона – наличие участка повышенного контрастирования; изоконтрастная зона – контрастирование, сопоставимое с нормальными здоровыми тканями; гипоконтрастная зона – участок пониженного контрастирования в сравнении со здоровой паренхимой почки в момент контрастирования; анконтрастная зона – участок, который на момент контрастирования был без признаков контрастирования. Мы считали, что зона оптимально выполненной РЧА выглядит как сферическая анконтрастная зона без признаков контрастирования, превышающая размеры опухоли как минимум на 2–3 мм. Гиперконтрастный, изоконтрастный участок в зоне абляции трактовался

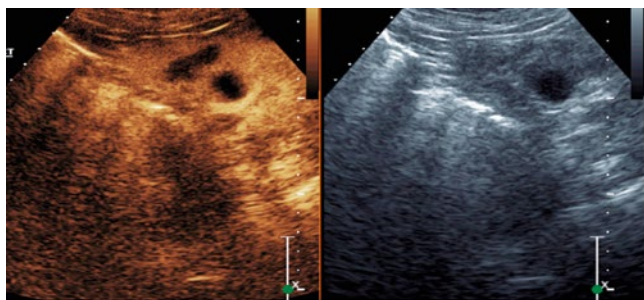


Рисунок 5. Рак правой почки. Состояние после РЧА через месяц. Артериальная фаза, 23-я секунда. Гипоэхогенный участок в области абляции в виде полумесяца, что совпадает с данными, полученными из зарубежных источников.

нами как остаточная зона, неподверженная термической обработке. Гипоэхогенный участок мы подозревали как проходящий сосуд, частично подверженный термической обработке, и пациенты с такими данными были отправлены под динамическое наблюдение. Анэхогенный участок в зоне абляции мы описывали как оптимально выполненную абляцию (рис. 5). В случае, если имеется остаточная зона в области абляции, будет выглядеть в последующем как полумесяц (рис. 5).

Четырем пациентам из семи была выполнена повторная абляция. При контрольном исследовании отмечалось полное отсутствие контрастного препарата в зоне абляции. Трое пациентов были отправлены под динамическое наблюдение в связи с подозрением на наличие рецидива в зоне абляции. Чувствительность, специфичность, точность метода составили соответственно 78,13, 90,63 и 84,37%. Положительное предсказывающее значение – 89,29%. Отрицательное предсказывающее значение – 80,56%.

Клинические примеры проведенного исследования

Пациент Г., 81 год. По поводу ДГПЖ длительное время наблюдался у уролога по месту жительства. При контрольном обследовании обнаружили опухоль левой почки. Было принято решение о динамическом наблюдении. В ноябре 2016 года была выполнена КТ органов брюшной полости без контрастирования (в связи с наличием аллергической реакции): в паренхиме в средней трети левой почки визуализируется опухоль размером в диаметре до 23 мм. Самостоятельно обратился в МНИРЦ имени П. А. Герцена для дообследования и лечения. Госпитализирован в отделение онкоурологии.

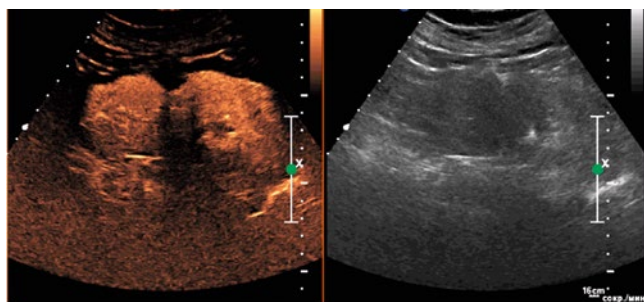


Рисунок 7. Опухоль левой почки через месяц после проведенного РЧА. Оптимально выполненное лечение. Тонкой стрелкой указан несущий сосуд, частично не подвергшийся абляции, ошибочно принимаемый за остаточную часть опухоли. Оптимально выполненное РЧА.

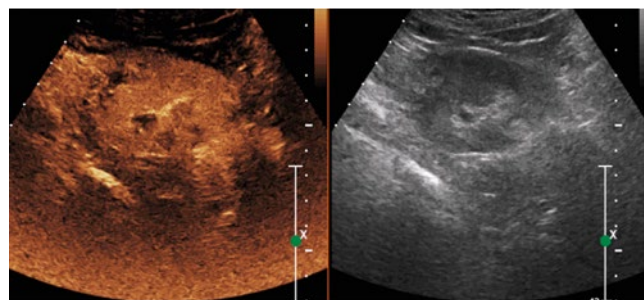


Рисунок 6. Тот же пациент через 3 месяца после абляции. Изоэхогенное в зоне абляции, по периферии – гиперэхогенное. Остаточная опухоль после абляции, расположенная рядом киста сдавлена. Пациент отправлен на повторное лечение.

Морфологическое заключение: фрагмент ткани почки с нефросклерозом, у края которого определяются комплексы из мелких эозинофильных клеток, подозрительных по принадлежности к онкоцитоме.

С учетом наличия тяжелых сопутствующих заболеваний пациенту принято решение выполнить малоинвазивное вмешательство в объеме селективной эмболизации ветвей почечной артерии с РЧА опухоли левой почки. Послеоперационный период без осложнений. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки. Через месяц пациент явился для контрольного обследования – было принято решение о проведении КУУЗИ левой почки после проведенной РЧА (рис. 7). Выявлена неравномерная зона РЧА с сомнительными признаками остаточной опухоли. Рядом расположена простая киста, которая на протяжении всего исследования оставалась анэхогенной. С учетом морфологической принадлежности опухоли, а также небольших размеров, было принято решение оставить пациента под динамическое наблюдение. Предварительное заключение: неоптимально выполненная РЧА.

Через 3 месяца при контрольном обследовании наблюдается выраженное изоэхогенное в зоне абляции с признаками сдавления рядом расположенной кисты. Остаточная опухоль в зоне РЧА. Пациенту было рекомендовано пройти повторное лечение.

Обсуждение

РЧА в настоящее время находит довольно широкое применение в лечении опухолей почек малых размеров. Использование препарата Сонолюкс позволяет проводить контроль за зоной абляции у пациентов с хронической почечной или печеночной недостаточностью, требующей строгого динамического контроля для своевременного выявления рецидива или диагностики остаточной ткани, не подвергшейся абляции [1, 2, 6]. Вопрос о применении КУУЗИ в качестве дополнительной диагностики и контроля РЧА почек обсуждается постоянно. У пациентов с опухолями почек более 2,5 см, которым невозможно провести хирургическое лечение ввиду особых причин (наличия сопутствующих соматических отклонений, единственной почки), если имеются высокие риски оставления опухолевой ткани при проведении малоинвазивного лечения, есть необходимость провести КУУЗИ непосредственно сразу после абляции. Данная методика позволит визуализировать остаточную ткань и, как следствие, возможно,

переставить иглу в участок, не подверженный абляции. При опухолях без высокого риска (не превышающих 2,0–2,5 см) наиболее оптимальной будет возможность проведения КУУЗИ через 5–7 дней после абляции перед выпиской пациента. Принимая во внимание полученные результаты, хотелось отметить, что, как и все методы лечения онкологических пациентов, этот метод требует динамического контроля.

Оптимальной зоной выполненного РЧА при КУУЗИ является сферическая анконтрастная зона, превышающая размеры первичной опухоли. Однако непосредственно после абляции КТ и МРТ не выполняется. При помощи КУУЗИ вполне можно оценить зону абляции сразу в операционной непосредственно после проведенного лечения.

Остаточная зона определяется как изогиперконтрастный участок различной формы в зоне РЧА. Гипоконтрастные участки можно оставить под динамическое наблюдение, так как бывает, что рядом проходящие сосуды имитируют остаточную ткань опухоли. Конечно, точность КТ и МРТ обладает более высоким потенциалом, но при невозможности проведения данных методик исследования стоит прибегнуть к КУУЗИ как альтернативному способу исследования. Учитывая полученные результаты, КУУЗИ показывает хорошие результаты и может использоваться в динамическом наблюдении при малоинвазивных методах лечения. Также хотелось бы отметить тот факт, что данные, полученные нами, несмотря на разные временные рамки для контроля после РЧА, совпадают с данными зарубежных коллег.

При проведении собственного исследования применения КУУЗИ, как основного, так и дополнительного метода контроля после малоинвазивного лечения, были сделаны следующие выводы.

Анконтрастные зоны в зоне опухоли – оптимально выполненное РЧА.

Гиперконтрастный, изоконтрастный участок в зоне абляции трактовался нами как остаточная зона неподверженная термической обработке. У 7 пациентов диагностирована остаточная ткань в зоне абляции в первые месяцы после РЧА. Далее 4 пациентам из 7 выполнена повторная абляция, при контрольном исследовании от-

мечается полное отсутствие контрастного препарата в зоне абляции, 3 пациента отправлены под динамическое наблюдение в связи с подозрением на наличие рецидива в зоне абляции.

Оптимальное время для контрольного исследования после малоинвазивного лечения при опухолях с высоким риском остаточной ткани – непосредственно сразу после абляции. При опухолях без высокого риска (не превышающих 2,0–2,5 см) оптимальной будет возможность его проведения через 5–7 дней после абляции перед выпиской пациента. И далее, как дополнительный или основной метод исследования в сравнении с КТ или МРТ, каждые 3 месяца в первый год после лечения.

Таким образом, на основании вышеизложенных результатов данного исследования при помощи КУУЗИ почек можно проводить оценку эффективности выполнения РЧА злокачественных образований почек у пациентов, которым было отказано в выполнении хирургического лечения.

Список литературы / References

1. Cai Y., Du L., Li F., Gu J., Bai M. Quantification of enhancement of renal parenchymal masses with contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 2014. V. 40. No. 7. P. 1387–1393. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.02.003.
2. Kasoji S.K., Chang E.H., Mullin L.B., Chong W.K., Rathmell W.K., Dayton P.A. A pilot clinical study in characterization of malignant renal-cell carcinoma subtype with contrast-enhanced ultrasound. *Ultrason. Imaging.* 2017. V. 39. No. 2. P. 126–136. DOI: 10.1177/0161734616666383.
3. Lu Q., Li C.X., Huang B.J., Xue L.Y., Wang W.P. Triphasic and epithelioid minimal fat renal angiomyolipoma and clear cell renal cell carcinoma: qualitative and quantitative CEUS characteristics and distinguishing features. *Abdom. Imaging.* 2015. V. 40. No. 2. P. 333–342. DOI: 10.1007/s00261-014-0221-y.
4. Li C.X., Lu Q., Huang B.J., Xue L.Y., Yan L.X., Zheng F.Y., Wen J.X., Wang W.P. Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasound for differentiation of renal cell carcinoma subtypes and angiomyolipoma. *Eur. J. Radiol.* 2016. V. 85. No. 4. P. 795–802. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.01.009.
5. Chen L., Wang L., Diao X., Qian W., Fang L., Pang Y., Zhan J., Chen Y. The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in differentiating small renal carcinoma and angiomyolipoma. *Biosci. Trends.* 2015. V. 9. No. 4. P. 252–258. DOI: 10.5582/bst.2015.01080.
6. Bertolotto M., Bucci S., Valentino M., Curro F., Sachs C., Cova M.A. Contrast-enhanced ultrasound for characterizing renal masses. *Eur. J. Radiol.* 2018. V. 105. P. 41–48. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.05.015.
7. King K.G., Gulati M., Malhi H., Hwang D., Gill I.S., Cheng P.M., Grant E.G., Duddalwar V.A. Quantitative assessment of solid renal masses by contrast-enhanced ultrasound with time-intensity curves: how we do it. *Abdom. Imaging.* 2015. V. 40. No. 7. P. 2461–2471. DOI: 10.1007/s00261-015-0468-y.

Статья поступила: 07.10.22

Получена после рецензирования: 18.11.22

Принята в печать: 21.11.22

Сведения об авторах

Митина Лариса Анатольевна, д.м.н., в.н.с. отделения ультразвуковой диагностики. E-mail: lmitina@list.ru. ORCID: 0000-0002-3563-7293.

Степанов Станислав Олегович, зав. отделением ультразвуковой диагностики. ORCID: 0000-0001-5025-3378

Ратушная Виктория Валерьевна, врач отделения ультразвуковой диагностики
Долгачева Дарья Вячеславовна, м.н.с. отделения ультразвуковой диагностики
Соловьев Василий Александрович, м.н.с. отделения ультразвуковой диагностики. E-mail: sovasilij@yandex.ru

Малекин Кирилл Александрович, врач отделения ультразвуковой диагностики

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

Автор для переписки: Митина Лариса Анатольевна E-mail: lmitina@list.ru

Для цитирования: Митина Л.А., Степанов С.О., Ратушная В.В., Долгачева Д.В., Соловьев В.А., Малекин К.А. Применение ультразвукового исследования с контрастированием для оценки эффективности выполнения абляции опухоли почки. *Медицинский алфавит.* 2022; (31): 40–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-40-45>.

About authors

Mitina Larisa A., DM Sci (habil.), leading researcher at Dept of Ultrasound Diagnostics. E-mail: lmitina@list.ru. ORCID 0000-0002-3563-7293

Stepanov Stanislav O., head of Dept of Ultrasound Diagnostics. ORCID: 0000-0001-5025-3378

Ratushnaya Victoria V., physician of Dept of Ultrasound Diagnostics
Dolgacheva Daria V., junior scientist at Dept of Ultrasound Diagnostics
Solovyov Vasily A., junior scientist at Dept of Ultrasound Diagnostics. E-mail: sovasilij@yandex.ru

Malekin Kirill A., physician of Dept of Ultrasound Diagnostics

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

Corresponding author: Mitina Larisa A. E-mail: lmitina@list.ru

For citation: Mitina L.A., Stepanov S.O., Ratushnaya V.V., Dolgacheva D.V., Solovyev V.A., Malekin K.A. Use of contrast-enhanced ultrasound in evaluating effectiveness of kidney tumor ablation. *Medical alphabet.* 2022; (31):40–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-40-45>.



Бронхоальвеолярный лаваж в детской онкогематологии

М. А. Крыловецкая¹, О. А. Гусарова¹, Р. С. Савосин¹, Т. Т. Валиев¹, Ю. П. Кувшинов¹,
З. В. Григорьевская¹, О. А. Малихова^{1,2}, А. О. Туманян¹

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Поражение легочной ткани инфекционной этиологии у детей с онкогематологическими заболеваниями встречается часто и в некоторых случаях может сопровождаться летальным исходом. При поражении легочной ткани на фоне аплазии кроветворения в постхимиотерапевтическом периоде показано проведение бронхоскопии с целью определения генеза выявленных изменений.

Цель. Определение диагностической ценности бронхоскопии с БАЛ у детей с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. На базе эндоскопического отделения НИИ детской онкологии и гематологии было выполнено 25 бронхоскопических исследования с проведением БАЛ.

Результаты. По результатам микробиологического исследования в 72 % случаев отмечен рост возбудителя. Наиболее частыми возбудителями, полученными по результатам посевов, оказались *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus oralis*, *Neisseria macacae*, *Streptococcus peroris* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Заключение. Бронхоскопия с БАЛ у детей с опухолями системы крови является высокоинформативным методом обнаружения возбудителя и определения этиологической причины инфильтративно-воспалительных изменений в легких.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхоальвеолярный лаваж, онкогематология, дети.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bronchoalveolar lavage in pediatric oncohematology

М. А. Krylovetskaya¹, О. А. Gusarova¹, R. S. Savosin¹, T. T. Valiev¹, Yu. P. Kuvshinov¹,
Z. V. Grigorievskaya¹, O. A. Malikhova^{1,2}, A. O. Tumanyan¹

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

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Pulmonary lesions of infectious etiology in oncohematological children are common and, in some cases, may be accompanied by a lethal outcome. When pulmonary tissue lesions on the background of hematopoiesis aplasia in the post-chemotherapy period is shown bronchoscopy to determine the genesis of the identified changes.

Aim. To determine the diagnostic value of bronchoscopy with BAL in children with oncohematological diseases.

Materials and methods. 25 bronchoscopies with BAL were performed on the basis of the endoscopic department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology.

Results. According to the results of the study in 72 % of cases a microbiologic agent was detected. The most frequent pathogens obtained by the results of cultures were *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus oralis*, *Neisseria macacae*, *Streptococcus peroris* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Conclusions. Bronchoscopy with BAL in children with blood system tumors is a highly informative method of pathogen detection and determination of the etiological cause of infiltrative-inflammatory changes in the lungs.

KEYWORDS: bronchoalveolar lavage, oncohematology, children.

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

Актуальность

Среди онкологических и онкогематологических заболеваний детского возраста лейкозы и лимфомы занимают первое место. Достижения в лечении онкогематологической патологии обусловлены не только разработкой высокоэффективных схем химиотерапии, но и совершенствованием диагностических подходов и развитием протоколов сопроводительной терапии. Поражение легочной ткани инфекционной этиологии при острых лейкозах (чаще миелоидных) у детей встречается в 27,7–40,4 % случаев и сопровождается летальным исходом в 8,9 % случаев [1, 2]. При поражении легочной ткани на фоне аплазии кроветворения в постхи-

миотерапевтическом периоде показано проведение бронхоскопии с целью определения генеза выявленных при инструментальном обследовании изменений.

Примерно у 25 % детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), развивается поражение легочной ткани [3, 4]. Недавние исследования показали, что проведение бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважом (БАЛ) у иммунокомпрометированных детей способствует выявлению патогенных микроорганизмов в 28–68 % случаев и способствует назначению этиотропной антибактериальной терапии [5–12].



Рисунок 1. Ребенок А., 9 лет. Ингаляционный наркоз с применением ларингеальной маски.

Определение роли и места бронхоскопии в установлении природы инфильтративно-воспалительных изменений легочной ткани – важный аспект мультидисциплинарного взаимодействия в лечении онкогематологических заболеваний детского возраста.

Основной целью настоящего исследования явилось определение диагностической ценности БАЛ, который проводится для выявления патогенной флоры и назначения антибактериальной, противовирусной и антимикотической терапии.

Материалы и методы

На базе эндоскопического отделения НИИ детской онкологии и гематологии было выполнено 25 бронхоскопических исследований с проведением БАЛ. Решение о проведении БАЛ принималось на основании клинико-рентгенологической картины консилиумом, в состав которого входили врач-гематолог, врач-эндоскопист, врач-анестезиолог. Бронхоскопические исследования проводились в условиях операционной. Все образцы БАЛ были получены при выполнении видео-

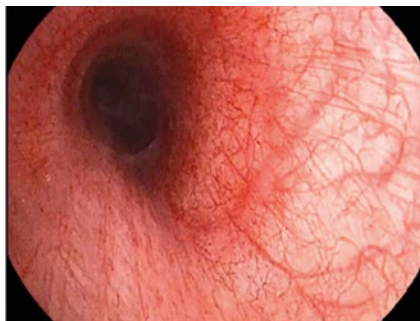


Рисунок 3. Эндоскопическая картина просвета левого главного бронха.

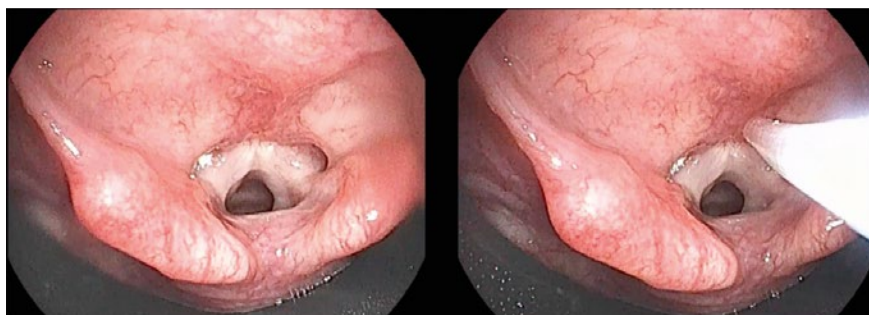


Рисунок 2. Эндоскопическая картина при анестезии гортани.

Таблица 1
Распределение больных в зависимости от основного заболевания

Диагноз	Абсолютное количество случаев	Относительное количество случаев (%)
Лимфома Беркитта	2	8
Лимфома Ходжкина	5	20
Острый лимфобластный лейкоз	10	40
Острый миелоидный лейкоз	7	28
Острый лейкоз неуточненного типа	1	4

бронхоскопии с использованием ингаляционного наркоза, как правило, с применением ларингеальной маски (рис. 1, 2).

По данным компьютерной томографии (КТ) определялась локализация патологического очага в сегменте легкого, например неспецифические «помутнения», «узелки» и «изменения помутнения по типу матового стекла». БАЛ проводился в нескольких местах, если имелось несколько областей поражения по данным КТ органов грудной клетки. Как правило, все пациенты находились в постцитостатическом периоде после лечения того или иного опухолевого заболевания системы крови (табл. 1).

Большинство (72 %) больных были с острыми лейкозами. Именно противоопухолевая программная химиотерапия лейкозов предполагает длительную иммуносупрессию, что способствует присоединению инфекционных осложнений, в том числе пневмоний.

Методика выполнения

Рабочая часть бронхоскопа позиционируется в просвете бронха, полностью обтурируя его просвет (рис. 3).

Затем через рабочий канал бронхоскопа вводится заранее рассчитанное количество стерильного физиологического раствора. Следующим этапом является экспозиция. В среднем она длится около 10 с (рис. 4).

Впоследствии выполняется аспирация содержимого через рабочий канал в устройство для сбора жидкого биологического материала (рис. 5, 6).

По завершении данного этапа при необходимости производится санация трахеобронхиального дерева.

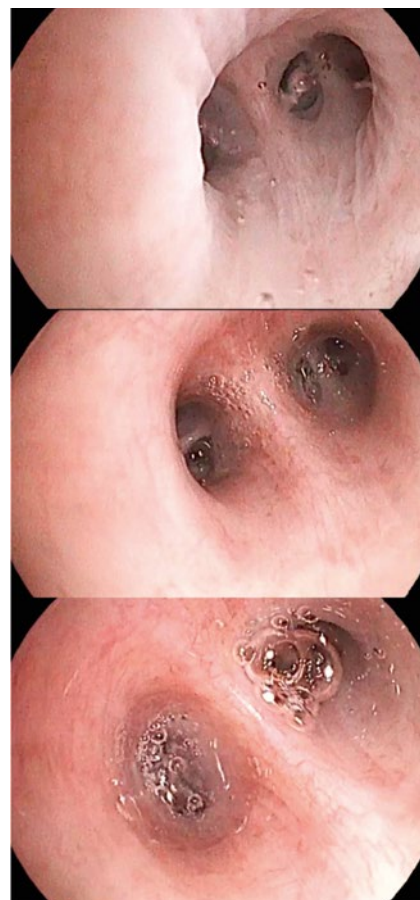


Рисунок 4. Эндоскопическая картина. Методика выполнения БАЛ.



Рисунок 5. Устройство для сбора жидкого биологического материала.



Рисунок 6. Пробирка с материалом.

Объем вводимого физиологического раствора определялся в зависимости от веса ребенка:

- дети до 20 кг: общий объем 3 мл/кг, разделенный на три равные доли;
- дети свыше 20 кг: аликвоты по 20 мл до общего конечного объема 3 мл/кг.

Образцы БАЛ направлялись на микробиологическое исследование лаважной жидкости на аэробные, факультативно-анаэробные микроорганизмы, грибы (дрожжевые и мицелиальные) с определением чувствительности к антимикробным препаратам. Потенциальные патогены определялись как любое обнаружение или рост в результате вышеуказанных модальностей. Комменсалы не считались патогенами.

Результаты

В исследование методики проведения и определения микробиологического высева были включены образцы БАЛ 25 пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Возраст пациентов варьировал от 2 до 18 лет. Средний возраст детей составил 9,5 года. БАЛ был информативен у 18 (72 %) пациентов.

Наиболее частыми возбудителями, полученными по результатам посевов, оказались *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus oralis*, *Neisseria macacae*, *Streptococcus peroris* и *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 2).

Полученные при микробиологическом исследовании данные были дополнены результатами чувствительности микроорганизмов к противомикробным

Таблица 2
Наиболее частые возбудители, выделенные из бронхоальвеолярной жидкости у детей с гемобластозами

Возбудитель	Количество случаев	
	Абс. число	Процент
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	11,1
<i>Acinetobacter bauman</i>	1	5,6
<i>Streptococcus peroris</i>	2	11,1
<i>Neisseria subflava</i>	1	5,6
<i>Streptococcus oralis</i>	2	11,1
<i>Neisseria macacae</i>	2	11,1
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	4	22,2
<i>Enterococcus faecium</i>	1	5,6
<i>Streptococcus salivarius</i>	1	5,6
<i>Actinomyces oris</i>	1	5,6
<i>Gemella haemolysans</i>	1	5,6

препаратам, что позволило скорректировать эмпирически назначенную антибактериальную терапию.

Микробиологическая диагностика

Для диагностики бактериальных инфекций проводилось окрашивание по Граму, количественное исследование колоний культур и в некоторых случаях исследование внутриклеточных бактерий. Обнаружение более 1 % эпителиальных сквамозных клеток указывало на чрезмерное загрязнение образца орофарингеальной флорой. Изоляция ≥ 10000 UFC/мл считается значимой. Обнаружение микроорганизмов, не являющихся частью обычной флоры ротоглотки (*M. tuberculosis*, *Legionella*, *Nocardia*), всегда являлось патологическим.

Обсуждение

Эффективность химиотерапии у детей с онкогематологическими заболеваниями сопряжена с развитием инфекционных осложнений, 40 % среди которых составляют пневмонии бактериальной, грибковой или вирусной этиологии. Проводимая эмпирическая терапия не всегда оказывается эффективной, в связи с чем крайне необходима микробиологическая верификация возбудителя. Для получения смывов с бронхиального дерева выполняется бронхоскопия, а последующее культуральное исследование позволяет идентифицировать возбудителя, определить его чувствительность к антибактериальным / противогрибковым препаратам и провести этиотропное лечение.

Диагностическая эффективность БАЛ в иммунокомпрометированной педиатрической популяции варьирует от 28 до 68 % [7, 10]. В нашем исследовании у детей с онкогематологическими заболеваниями диагностический результат составил 72 %.

БАЛ широко используется для диагностики инфекций у детей с онкогематологическими заболеваниями [3, 6, 7, 13–18]. В одном из ранних итальянских исследований правильный этиологический диагноз легочного заболевания был возмо-

жен в 90% случаев при использовании БАЛ даже спустя неделю после начала антибиотикотерапии [18]. Кроме того, БАЛ можно проводить у младенцев в возрасте 2,5 месяца [6]. На протяжении всех процедур наблюдались преходящие десатурации, но никаких других побочных эффектов не было выявлено. Наши наблюдения во многом совпадают с ретроспективной серией исследований Efrati и соавт., 319 детей перенесли 335 гибких бронхоскопических БАЛ. Исследователи обнаружили, что серьезные осложнения (длительное апноэ) наблюдались у 2 (0,6%) детей, а незначительные осложнения (преходящая десатурация, стридор и незначительное кровотечение) – у 45 (14%) детей [7]. Острый отек легких и септический шок после БАЛ были описаны в одном кратком отчете [19]. Среди нашей небольшой группы больных эпизоды десатурации и другие осложнения процедуры выполнения БАЛ не встречались.

Одним из ограничений нашей серии клинических наблюдений за данный период является небольшой размер выборки. Тем не менее наши результаты в этой серии согласуются с данными международных исследований [7, 10].

Заключение

Проведенное исследование подтверждает, что бронхоскопия с БАЛ у детей с опухолями системы крови является высокоинформативным методом обнаружения возбудителя и определения этиологической причины инфильтративно-воспалительных изменений в легких.

Данный метод является незаменимым методом обнаружения возбудителя при пневмонии, развившейся как осложнение противоопухолевого лечения. Проведение бронхоскопии позволяет в кратчайшие сроки выявить возбудителя (бактериальной, грибковой, вирусной или микст-этиологии) и провести эффективную эрадикацию микробиологического патогена при развившемся осложнении.

Список литературы / References

1. Erdur B., Yilmaz S., Ören H., Demircioğlu F., Çakmakç H., İrken G. (2008). Evaluating Pulmonary Complications in Childhood Acute Leukemias. *Journal of Pediatric Hematology / Oncology*. 30 (7), 522–526.
2. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, Mele G, Montagna MT, Liso A, Rizzi R, Lanora AS, Liso V. Pneumonia in acute leukemia patients during induction therapy: experience in a single institution. *Leuk Lymphoma*. 2003 Jan; 44 (1): 97–101.
3. de Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. Bronchoalveolar lavage in children. *European Respiratory Society. Eur Respir J* 2000; 15: 217–31.
4. De Azevedo Sias SM, Nunes RC, Cabral LMM, et al. Study of bronchoalveolar lavage in HIV-infected children. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2013; 17: 279–80.
5. Choo R, Anantham D. Role of bronchoalveolar lavage in the management of immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Ann Transl Med* 2019; 7: 49.
6. Gidaris D, Kanakoudi-Tsakalidou F, Papakosta D, et al. Bronchoalveolar lavage in children with inflammatory and non-inflammatory lung disease. *Hippokratia* 2010; 14: 109–14.
7. Efrati O, Sadeh-Gornik U, Modan-Moses D, et al. Flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in pediatric patients with lung disease. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 80–4.
8. Connett GJ. Bronchoalveolar lavage. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1: 52–6.
9. Filippov VP, Vasil'ev V, Lobacheva OV, et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of respiratory tract diseases in children and adolescents. *Sov Med* 1989; 2: 69–71.
10. Nadimpalli S, Foca M, Satwani P, et al. Diagnostic yield of bronchoalveolar lavage in immunocompromised children with malignant and non-malignant disorders. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52: 820–6.
11. Perret T, Kritikos A, Hauser PM, et al. Ability of quantitative PCR to discriminate *Pneumocystis jirovecii* pneumonia from colonization. *J Med Microbiol* 2020; 69: 705–11.
12. Fauchier T, Hasseine L, Gari-Toussaint M, et al. Detection of *pneumocystis jirovecii* by quantitative PCR to differentiate colonization and pneumonia in immunocompromised HIV-positive and HIV-negative patients. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 1487–95.
13. Jonker MA, Sauerhammer TM, Faucher LD, et al. Bilateral versus unilateral bronchoalveolar lavage for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Surg Infect (Larchmt)* 2012; 13: 391–5.
14. Yang XJ, Wang YB, Zhou ZW, et al. High-throughput sequencing of 16S rDNA amplicons characterizes bacterial composition in bronchoalveolar lavage fluid in patients with ventilator-associated pneumonia. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 4883–96.
15. Henderson AJ. Bronchoalveolar lavage. *Arch Dis Child* 1994; 70: 167–9.
16. Wang Y, Wang H, Zhang C, et al. Lung fluid biomarkers for acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019; 23: 43.
17. Andersen M, Mercado M, Zapata M, et al. Mini bronchoalveolar lavage in patients with severe respiratory failure. *Rev Med Chil* 2011; 139: 1292–7.
18. Bottero S, Pierro V, Tieri L, et al. Bronchoalveolar lavage (BAL) in the diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised children. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1993; 13: 131–6.
19. Eggemeijer F, Meinders AE, de Fijter JW, et al. Sepsis syndrome and death after bronchoalveolar lavage. *Chest* 1993; 104: 1296–7.

Статья поступила: 21.11.22

Получена после рецензирования: 24.11.22

Принята в печать: 28.11.22

Сведения об авторах

Крыловская Мария Александровна, врач-эндоскопист эндоскопического отделения¹. ORCID: 0000-0002-0868-3948

Гусарова Ольга Андреевна, врач-ординатор-эндоскопист эндоскопического отделения¹. E-mail: o.a.gusarova@mail.ru. SPIN: 5306-9244. ORCID: 0000-0001-6179-1115

Савосин Руслан Сергеевич, врач-эндоскопист эндоскопического отделения¹. ORCID: 0000-0003-4246-0200

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., в.н.с., врач – детский онколог, гематолог, зав. отделением детской онкологии и гематологии № 1¹. SPIN: 9802-8610. Author ID: 728005. Scopus: 14527751800. Researcher ID: AAO-7883-2021. ORCID: 0000-0002-1469-2365

Кувшинов Юрий Павлович, в.н.с., врач-эндоскопист, проф. эндоскопического отделения¹. SPIN: 1778-6895. AuthorID: 358288. Scopus: 6602166837

Григорьевская Злата Валерьевна, д.м.н., врач-бактериолог, зав. микробиологической лабораторией¹. SPIN: 4416-5191. AuthorID: 710236. Scopus: 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995

Малихова Ольга Александровна, д.м.н., врач-эндоскопист, зав. эндоскопическим отделением¹, проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины². SPIN: 4980-6797. AuthorID: 90482. Scopus: 26027590600. ORCID: 0000-0003-0829-7809

Туманян Армен Овикович, д.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения¹. ORCID: 0000-0001-5863-5197

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Гусарова Ольга Андреевна. E-mail: o.a.gusarova@mail.ru

About authors

Krylovetskaya Maria A., Endoscopist of Endoscopy Dept¹. ORCID: 0000-0002-0868-3948

Gusarova Olga A., resident endoscopist at Endoscopy Dept¹. E-mail: o.a.gusarova@mail.ru. SPIN: 5306-9244. ORCID: 0000-0001-6179-1115

Savosin Ruslan S., endoscopist of Endoscopy Dept¹. ORCID: 0000-0003-4246-0200

Valiev Timur T., DM Sci (habil.), leading researcher, pediatric oncologist, hematologist, head of Dept of Pediatric Oncology and Hematology No. 1¹. SPIN: 9802-8610. Author ID: 728005. Scopus: 14527751800. Researcher ID: AAO-7883-2021. ORCID: 0000-0002-1469-2365

Kuvshinov Yuri P., leading researcher, endoscopist, professor at Endoscopy Dept¹. SPIN: 1778-6895. AuthorID: 358288. Scopus: 6602166837

Grigorievskaya Zlata V., DM Sci (habil.), bacteriologist, head of Microbiological Laboratory¹. SPIN: 4416-5191. AuthorID: 710236. Scopus: 57200538935. ORCID: 0000-0003-4294-1995

Malikhova Olga A., DM Sci (habil.), endoscopist, head of Endoscopic Dept¹, professor at Dept of Oncology and Palliative Medicine². SPIN: 4980-6797. AuthorID: 90482. Scopus: 26027590600. ORCID: 0000-0003-0829-7809

Tumanyan Armen O., DM Sci (habil.), senior researcher Scientific Advisory Office¹. ORCID: 0000-0001-5863-5197

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

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Gusarova Olga A. E-mail: o.a.gusarova@mail.ru

For citation: Krylovetskaya M.A., Gusarova O.A., Savosin R.S., Valiev T.T., Kuvshinov Yu.P., Grigorievskaya Z.V., Malikhova O.A., Tumanyan A.O. Bronchoalveolar lavage in pediatric oncohematology. *Medical alphabet*. 2022; (31):46–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-46-49>.

Возможности агрессивной онкохирургии в лечении IIA–IIIB стадий рака шейки матки

Г. А. Хакимов^{1,2}, М. Н. Ташметов¹, Г. Г. Хакимова^{1,2}, Х. У. Мусурмонов^{1,2}, Ш. Г. Хакимова^{2,3}

¹Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава РУ, г. Ташкент, Узбекистан

²Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан

³Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Несмотря на существующий стандарт в лечении местнораспространенных форм рака шейки матки (РШМ) (IIA–IIIB стадий), в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России за последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению заболеваемости раком шейки матки. Предложенная нами методика хирургического лечения является методом выбора хирургического лечения пациенток с местнораспространенными формами РШМ.

Цель. Внедрение в клиническую практику метода хирургического лечения IIA–IIIB стадий рака шейки матки.

Материал и методы. Исследованы отдаленные результаты лечения 155 пациенток с морфологически верифицированным раком шейки матки (IIA–IIIB). Больным проводили неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) ($n = 110$) и химиолучевую терапию (ХЛТ) ($n = 45$). При достижении резектабельности больным проводили хирургическое лечение по новой методике. Оценивали результаты общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП).

Результаты. С 2017 по 2020 год 155 больным раком шейки матки (IIA–IIIB) после НАХТ ($n = 110$) и ХЛТ ($n = 45$) выполнена комбинированно-расширенная экстирпация матки с придатками по запатентованному нами методу. Наиболее частыми послеоперационными осложнениями были нарушение мочеиспускания у 106 (67 [60,9%] и 19 [42,2%]) больных, лимфатические кисты у 30 (20 [18,2%] и 10 [22,2%]) больных и пузырно-влагалищный свищ у 7 больных (5 [4,6%] и 2 [4,4%]) соответственно. По результатам патоморфологического исследования наиболее частым ответом опухоли на НАХТ была III степень лечебного патоморфоза (ЛП) у 44 (40,0%) больных I-й группы и у 21 больного – IV степень ЛП, составив 46,6%. Медиана наблюдения составила 28,7 (от 3,6 до 51,1) месяца. За это время в обеих группах умерло 30 (17 [15,5%] и 13 [28,9%]) больных ($p = 0,047$). Прогрессирование заболевания наступило у 16 (10,3%) больных (6 [5,5%] и 10 [22,2%]) ($p = 0,004$) соответственно. Показатель 3-летней ОВ составил $83,8 \pm 3,7$ и $71,0 \pm 6,8$ ($p = 0,131$), ВБП – $93,5 \pm 2,6$ и $77,7 \pm 6,6$ ($p = 0,006$).

Заключение. Предлагаемая нами методика хирургического лечения IIA–IIIB стадий РШМ обладает новизной и может быть использована в практической деятельности онкогинекологов для хирургического лечения онкологических заболеваний при раке шейки матки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: местнораспространенный рак шейки матки, расширенная экстирпация матки с придатками, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской помощи.

Possibilities of aggressive oncosurgery in treatment of IIA–IIIB stages of cervical cancer

G. A. Khakimov^{1,2}, M. N. Tashmetov¹, G. G. Khakimova^{1,2}, H. U. Musurmonov^{1,2}, Sh. G. Khakimova^{2,3}

¹Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre for Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

²Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

³Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Arming gynecological oncology with modern chemotherapy schemes, elements of aggressive oncosurgery, it is possible to achieve an increase in the number of cured patients with locally advanced forms of cervical cancer (CC), providing an improvement in the immediate and long-term results of treatment. The proposed method of surgical treatment is the method of choice for the surgical treatment of patients with locally advanced forms of cervical cancer (stages IIA–IIIB).

Purpose of the study. Introduction into clinical practice of the method of surgical treatment of IIA–IIIB stages of cervical cancer.

Material and methods. Long-term results of treatment of 155 patients with morphologically verified stage IIA–IIIB cervical cancer were studied. The patients underwent neoadjuvant chemotherapy (NACT) ($n = 110$) and chemoradiotherapy (CRT) ($n = 45$). When resectability was achieved, the patients underwent surgical treatment using a new technique. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) outcomes were assessed.

Results. In the period from 2017 to 2020, 155 patients with stage IIA–IIIB cervical cancer after NACT ($n = 110$) and CRT ($n = 45$) underwent combined-extended extirpation of the uterus with appendages according to our patented method. The most frequent postoperative complications were urination disorders in 106 (67 [60.9%] and 19 [42.2%]) patients, lymphatic cysts in 30 (20 [18.2%] and 10 [22.2%]) patients and vesicovaginal fistula in 7 patients (5 [4.6%] and 2 [4.4%]), respectively. According to the results of a pathomorphological study, the most frequent tumor response to NACT was III degree of therapeutic pathomorphosis (TP) in 44 (40.0%) patients of group I and in 21 patients – IV-degree TP, amounting to 46.6%. The median follow-up was 28.7 (from 3.6 to 51.1) months. During this time, 30 patients died in both groups (17 [15.5%] and 13 [28.9%]) ($p = 0.047$). Disease progression occurred in 16 (10.3%) patients (6 [5.5%] and 10 [22.2%]) ($p = 0.004$), respectively. The 3-year OS was 83.8 ± 3.7 and 71.0 ± 6.8 ($p = 0.131$), PFS – 93.5 ± 2.6 and 77.7 ± 6.6 ($p = 0.006$).

Conclusions. The proposed method of surgical treatment of IIA–IIIB stages of cervical cancer has a novelty and can be used in practical medicine for the surgical treatment of oncology diseases in cervical cancer.

KEYWORDS: locally advanced cervical cancer, extended extirpation of the uterus with appendages, overall survival, disease-free survival.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Введение

Рак шейки матки занимает четвертое место по распространенности среди злокачественных новообразований (6,5 %) среди женщин в мире. Несмотря на достижения в области профилактики, скрининга, диагностики и лечения при РШМ, данное заболевание остается одной из важных проблем здравоохранения [1–3]. По данным GLOBOCAN2020, заболеваемость РШМ составляет 3,1 % (604 127 новых случаев) в мире, смертность – 3,4 % (341 831 случай). В России за последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению заболеваемости раком шейки матки (111,6 на 100 тысяч человек в 2009, 126,8 – в 2019 году) (А. Д. Каприн, 2019). В России ранний РШМ встречается у 15,8 % первичных больных, местнораспространенные и метастатические формы РШМ – у 39,5 % соответственно. Стандартом лечения местнораспространенных и метастатических форм РШМ (IIb–IVa) является химиолучевая терапия, улучшающая 5-летнюю выживаемость с 60 до 66 %. При этом, согласно ряду публикаций, посвященных местнораспространенному РШМ, подтверждается актуальность хирургического лечения в составе комбинированного лечения данной патологии [4]. В исследовании Gong L. *et al.* с включением 800 пациенток РШМ, получивших неоадъювантную химиотерапию (НАХТ) с последующим хирургическим лечением (I группа) и получивших только хирургическое лечение (II группа), 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) и общая выживаемость (ОВ) составили 80,30 и 81,00 % против 81,10 и 78,50 % соответственно ($p > 0,0500$). Следует отметить, что во II группе количество послеоперационных осложнений было в 2 раза больше (13,62 против 7,30 %; $p = 0,0020$) [5]. В метаанализе шести исследований III фазы с включением 1036 пациенток отмечено увеличение БРВ при проведении неоадъювантного лечения (95 %-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,62–0,94; $p = 0,0100$), что подтверждает преимущества НАХТ с последующим хирургическим лечением по сравнению с только хирургическим лечением [6, 7]. При анализе 333 больных РШМ (IIa–IIb стадий) I и II групп (НАХТ + хирургическое лечение; ХЛТ), БРВ I группы выше в сравнении со II ($p = 0,0001$) [8]. Соответственно пациенты с оптимальным ответом после НАХТ и хирургического лечения рака шейки матки II стадии по FIGO не нуждаются в дальнейшем лечении. Дополнительные циклы химиотерапии могут быть полезны для пациентов с субоптимальным ответом и остаточным внутриматочным поражением шейки матки. Кроме того, G. Ferrandina и соавт. в своем клиническом исследовании подтвердили безопасность и эффективность химиолучевой терапии как первого этапа в мультимодальном подходе в лечении местнораспространенного РШМ. Таким образом, представленный краткий обзор основных публикаций, посвященных комбинированному лечению РШМ, подтверждает вопрос о целесообразности сочетания различных методов лечения у данной категории больных. Разработанные нами методологические подходы хирургического лечения рака шейки матки как компонента комбинированного лечения обеспечивают высокую степень радикализма и являются одним из возможных вариантов увеличения показателей выживаемости пациенток.

Цель исследования: увеличение показателей выживаемости путем повышения степени радикальности хирургического лечения у больных РШМ (IIa–IIb).

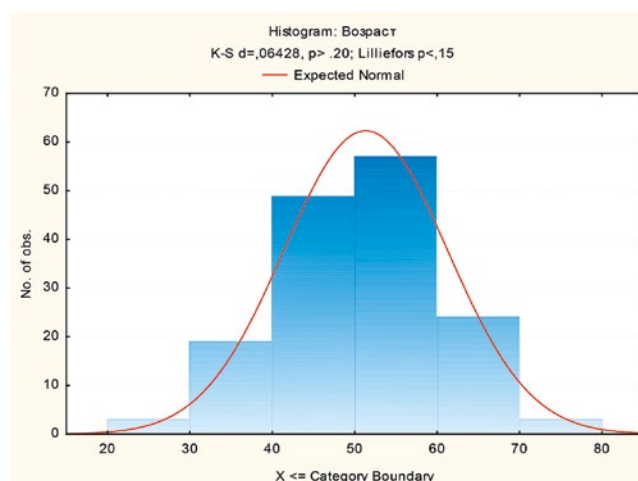


Рисунок 1. Распределение больных раком шейки матки по возрасту.

Материалы и методы

В исследование включено 155 больных РШМ (IIa–IIb), проходивших лечение в Ташкентском городском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (ТГФ РСНПМЦОиР) с 2017 по 2020 год. В исследование вошли пациентки в возрасте от 26 лет до 73 лет (средний возраст – $51,3 \pm 9,9$ года, медиана – 51 год). 71 (45,8 %) пациентка находилась в возрасте до 50 лет и 84 (54,2 %) пациентки – старше 50 лет (рис. 1).

Сопутствующая патология в виде ишемической болезни сердца (ИБС) выявлена у 22 (14,2 %) больных с достоверным преобладанием у пациенток старшей возрастной группы – 16 (19,1 %) против 6 (8,5 %) пациенток до 50 лет ($p = 0,0480$). Сахарный диабет встречался у 11 (7,1 %) пациенток, ожирение – у 16 (10,3 %) без существенного различия между возрастными группами (см. табл.).

Стадирование рака шейки матки осуществлялось на основании классификации TNM (8-е издание, 2016). Всем больным проведено комплексное обследование: оценка жалоб, сбор анамнеза, гинекологический осмотр, морфологическое и ультразвуковое исследование (УЗИ), цистоскопия, ректоскопия, магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости и малого таза, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки.

Больные были разделены на две группы. В I группе ($n = 110$) больным на первом этапе проведено 2–3 курса химиотерапии с внутривенной инфузией цитостатиков (паклитаксел

Таблица
Сопутствующая патология в зависимости от возрастной группы

Сопутствующая патология	Возраст до 50 лет ($n = 71$)	Возраст старше 50 лет ($n = 84$)	p	Всего ($n = 155$)
ИБС	6 (13,1 %)	16 (29,5 %)	0,048	22 (14,2 %)
Сахарный диабет I типа	2 (4,4 %)	–	–	2 (1,3 %)
Сахарный диабет II типа	2 (4,4 %)	7 (13 %)	–	9 (5,8 %)
Ожирение I степени	2 (4,4 %)	2 (3,7 %)	–	4 (2,6 %)
Ожирение II степени	4 (8,7 %)	5 (9,2 %)	–	9 (5,8 %)
Ожирение III степени	–	3 (5,5 %)	–	3 (1,9 %)



Рисунок 2. Вид после диссекции клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами с наружной и внутренней поверхности подвздошных сосудов слева.

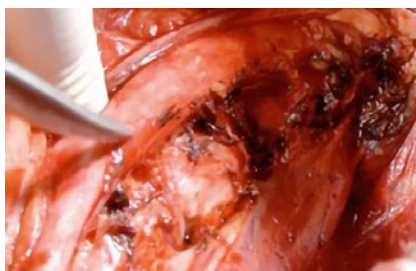


Рисунок 3. Вид после парааортальной диссекции клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами слева.



Рисунок 4. Вид после диссекции клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами запирающей ямки слева.

в дозе 175 мг/м², внутривенно капельно на фоне стандартной премедикации; карбоплатин (AUC 6) внутривенно капельно каждые 21 день. При достижении эффекта больным выполняли хирургическое лечение. Во II группе ($n = 45$) больным проводили химиолучевую терапию (дистанционная лучевая терапия до суммарной очаговой дозы (СОД) 14–50 Гр (в среднем $45,2 \pm 5,2$ Гр) на точку А с радиомодификацией цисплатином раз в неделю в дозе 40 мг/м²) с последующим хирургическим лечением. Возраст пациенток двух групп статистически не отличался ($51,9 \pm 10,3$ и $49,9 \pm 8,9$ года соответственно; $p = 0,2620$). У большинства больных – 139 (89,7%) гистологически РШМ представлен плоскоклеточным неороговевающим раком (99 [90%] и 40 [88,9%] соответственно), у 16 (10,3%) пациенток – аденокарциномой. По степени дифференцировки в 70 (45,1%) случаях встречался умереннодифференцированный тип (48 [43,6%] и 22 [48,9%] соответственно). В I группе в 2 раза преобладали высокодифференцированные опухоли, составив 29 (26,4%) и 6 (13,3%) в обеих группах соответственно с тенденцией к достоверности ($p = 0,0570$). РШМ ПА стадии был диагностирован у 35 (22,5%) больных (20 [12,9%] и 15 [9,6%]), ПВ – у 102 (65,8%) (78 [50,3%] и 24 [15,5%]), ПИА – 16 (10,3%) (12 [7,7%] и 4 [2,6%]) в обеих группах, ПВ – у 2 (1,3%) больных из II группы соответственно, то есть преобладали стадии ПВ и ПИА. Оценку эффекта осуществляли по окончании 2–3 курсов ПХТ по системе RECIST 1.1. Критерием резектабельности считали достижение регрессии опухоли более 60%, отсутствие инфильтрации в параметрий и уменьшение парааортальных лимфатических узлов до 1 см. Далее пациентки в обеих группах были прооперированы в объеме расширенной экстирпации матки с придатками по запатентованному нами методу.

Ниже приводятся основные этапы хирургического лечения. Рассекая брюшину под круглой связкой матки, выполняется ее мобилизация на всем протяжении. Далее выполняется иссечение клетчатки с лимфатическими узлами и сосудами по ходу круглой связки матки, где нижней границей диссекции является нижняя надчревная артерия. Круглая связка матки пересекается и лигируется. Острым путем рассекается поддерживающая связка яичника и широкая связка матки для доступа к забрюшинному пространству. Выполняется поэтапная диссекция клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами с наружной и внутренней поверхности подвздошных артерий и вен (рис. 2). Воронко-тазовая связка яичника мобилизуется на всем протяжении, пересекается и лигируется. Далее приступают к диссекции поясничной, парааортальной клетчатки с лимфатическими

узлами и лимфатическими сосудами (рис. 3). При этом обнажаются левая подвздошная артерия, нижняя брыжеечная артерия, левый мочеточник, большая поясничная мышца, левая почечная вена. Острым путем выполняется лимфодиссекция клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами по ходу внутренней подвздошной артерии и вены. Выполняется диссекция в области запирающей ямки, латерально-крестцовой, околошеечной, паравагинальной, верхней и нижней ягодичной клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами (рис. 4).

Кардинальная связка непосредственно у стенок таза коагулируется и пересекается. Маточная артерия у места отхождения от внутренней подвздошной артерии пересекается и лигируется. Выполняется дальнейшая мобилизация мочеточника до места впадения в мочевой пузырь с одномоментным иссечением окружающей клетчатки. Острым путем рассекается брюшина по пузырно-маточной складке, и выполняется отсепаровка мочевого пузыря до нижней трети влагалища. Далее матку отводят к лону, рассекается задний листок широкой маточной связки, острым путем отсепаровывается передняя стенка прямой кишки. При этом хорошо визуализируется параректальное пространство, которое с латеральных сторон ограничено крестцово-маточными связками. Затем выполняется аналогичный объем диссекции справа. Отличительной особенностью справа является диссекция поясничной и паракавальной клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами, покрывающей общую подвздошную и нижнюю полую вены. По завершении этапа диссекции справа и слева накладываются швы на боковые стенки нижней трети влагалища для окончательного гемостаза из ветвей влагалищной артерии. Выполняется экстирпация матки с придатками на границе средней и нижней трети влагалища. Перитонизация культи влагалища осуществляется с использованием заднего листка широкой маточной связки и брюшины мочевого пузыря. Средняя продолжительность операции и госпитализации составила 168 ± 30 минут и 10 ± 5 дней. Эффективность предоперационного лечения оценивали по степени лечебного патоморфоза в операционном материале. Послеоперационная химиотерапия проведена 90 (58,1%) из 155 больных РШМ – 61 (39,4%) больной I группы в рамках периперационной химиотерапии (3–4 курса по прежней схеме. Общее число курсов: шесть и 29 (18,7%) больным II группы шесть курсов адьювантной химиотерапии.

Статистическая обработка результатов исследования. Полученные результаты обрабатывали стандартными пакетами Statistica 10 и SPSS 21. Непрерывные переменные представляли как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение,

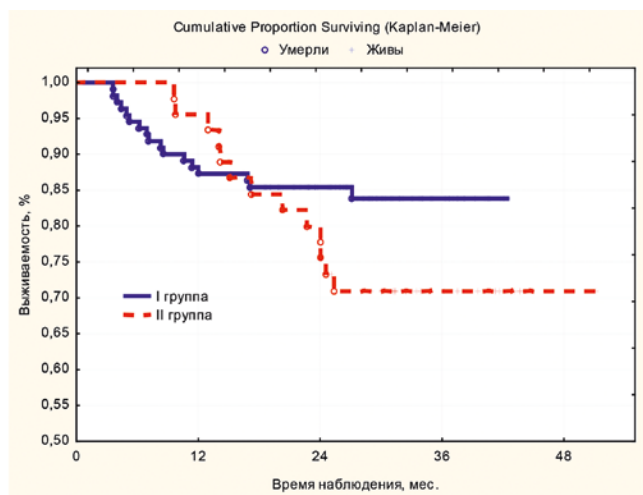


Рисунок 5. ОВ больных раком шейки матки.

качественные – в виде абсолютных значений и процентов. Анализ распределений изучаемых признаков проводили с помощью критерия согласия Колмогорова – Смирнова. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Меру линейной связи оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции рангов Спирмена. Показатели выживаемости пациентов оценивали по методу Kaplan – Meier, различия выживаемостей в группах определяли с помощью log-rank – теста. Показатели выживаемости рассчитывали от начала лечения до момента завершения исследования или смерти для общей выживаемости, а также до регистрации прогрессирования заболевания для выживаемости без прогрессии.

Результаты и обсуждение

Время наблюдения за пациентами составило в среднем $27,4 \pm 10,1$ года (от 3,6 до 51,1 месяца; медиана 28,7 месяца). Прогрессирование заболевания наступило у 16 (10,3%) больных, составив 6 (5,5%) больных в I группе и 10 (22,2%) больных во II группе ($p = 0,004$) соответственно. Среди наиболее частых послеоперационных осложнений у пациенток наблюдались осложнения мочевыделительной системы, лимфатические кисты и свищи. Нарушения мочеиспускания наблюдалось у 78 (50,3%) и 31 (20,0%) пациенток в I и II группах соответственно. Лимфокисты встречались у 20 (18,2%) больных I группы и 10 (22,2%) больных II группы соответственно. Пузырно-влагалищный свищ зарегистрирован у 7 больных, в I группе – у 5 (4,6%); во II группе – 2 (4,4%). Лимфорея наблюдалась у 2 (1 [0,9%] и 1 [2,2%]) больных соответственно. Длительность лимфорей в среднем составила $23,1 \pm 4,9$ дня и продолжалась от 5 до 35 дней (в I группе – $22,8 \pm 5,2$, во II группе – $23,5 \pm 4,2$; $p = 0,4320$). Во II группе встречались специфические осложнения после ХЛТ, такие как цистит у 15 (33,3%) и ректит у 8 (17,8%) пациенток соответственно. Указанные осложнения купировались и не влияли на последовательность этапов лечения

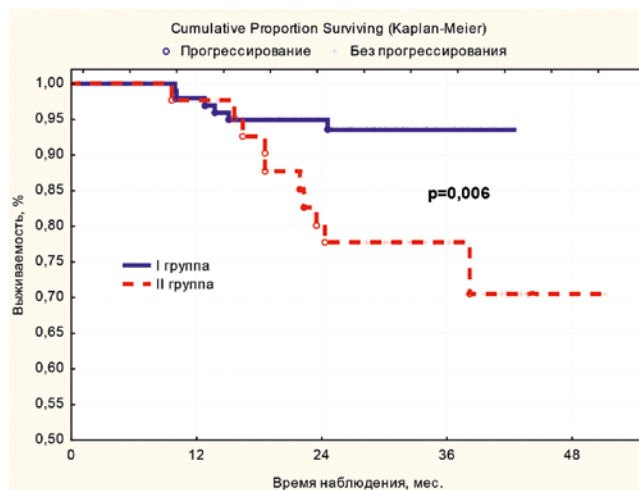


Рисунок 6. БП больных раком шейки матки ($p = 0,0060$).

и сроки госпитализации. После неoadьювантного лечения при оценке степени лечебного патоморфоза в удаленном гистопрепарате наиболее чаще отмечена III и IV степень лечебного патоморфоза. У 44 (40,0%) и 17 (37,8%) больных I и II групп зарегистрирована III степень ЛП; у 36 (32,7%) и 21 (46,6%) обеих групп – IV степень ЛП соответственно. Эффективность различных вариантов лечения ПА–ПВ стадии РШМ оценена на основании показателей ОВ, БП. За время наблюдения умерло 30 (19,4%) больных РШМ. Причем из них 10 (33,3%) умерли от осложнений хирургического этапа лечения, составив 7 (41,2%) и 3 (23,1%) больных в обеих группах соответственно. Осложнениями, приведшими к летальному исходу, явились ТЭЛА у 2 (1,8%) и 1 (2,2%), некроз мочевого пузыря у 1 (0,9%) больного I и II групп, кишечный свищ у 1 (2,2%) больного II группы, перфорация прямой кишки, перитонит у 1 (2,2%) больного I группы, тромбоз нижних конечностей у 1 (0,9%) больного II группы, сепсис у 3 (2,7%) I группы. На рисунках 5 и 6 приведены общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования больных ПА–ПВ стадии РШМ.

Трехлетняя ОВ больных РШМ была хуже во II группе в сравнении с I группой, составив $83,8 \pm 3,7\%$ и $71,0 \pm 6,8\%$, однако различия достоверно незначимы ($p = 0,1310$).

Трехлетняя БП достоверно ниже у больных ПА–ПВ стадий РШМ, получавших ХЛТ с последующим хирургическим лечением, составив $77,7 \pm 6,6\%$, в сравнении с пациентами после НАХТ и хирургического лечения, составив $93,5 \pm 2,6$ ($p = 0,0060$). В исследовании Д.Л. Оводенко и соавт. с включением 173 пациенток с плоскоклеточным раком шейки матки стадий IB2, IIB и IIIB радикальные операции после НАХТ выполнены 160 (92,5%) пациенткам. У 55 (34,4%) больных адьювантная лучевая терапия не проводилась в связи с отсутствием факторов высокого и среднего риска при патоморфологическом исследовании. Это позволяет сохранить возможность ее применения при рецидиве заболевания. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 79,6% [9]. Пилотное исследование в оценке осложнений больных РШМ после операции Вертгейм – Мейнгса опубликовано в 1994 году. Показанием к выполнению данной операции является инвазивная карцинома шейки матки стадии IB, ПА. В исследовании P. Jesus *et al.* 168 женщинам после операции Вертгейма – Мейнгса у 19 (11,3%) пациенток

были обнаружены метастазы в тазовые лимфатические узлы, и у 149 лимфатические узлы были интактными. Частота рецидивов составила 21 % в «положительных» лимфатических узлах и 6 % у пациентов с «отрицательными» лимфатическими узлами. Осложнения возникли у 35 (20,83 %) пациентов и составили: атония мочевого пузыря – у 9,52%; свищи – у 5,59%; недержание мочи – у 4,76%; стеноз мочеточника – у 2,97%; расхождение – у 2,38% и лимфедема – у 1,19%. Интраоперационные осложнения возникли в 4,76% случаев и включали повреждения мочевого пузыря, мочеточника и магистральных сосудов [10]. В работе С. Frutoso *et al.* 58 (I – 94,8%; II – 5,2%) больных была выполнена операция Вертгейма – Мейинга, где тазовая лимфаденэктомия была выполнена у 70% пациентов, а парааортальные узлы были иссечены у остальных 30%. Среднее количество иссеченных лимфатических узлов составило 17 ± 9. Инвазия тазовых узлов была обнаружена в 9% парааортальных [11]. В нашем исследовании всем 155 больным выполнялась диссекция тазовых и парааортальных лимфатических узлов, тогда как пораженные парааортальные лимфатические узлы были у 47 (30%) больных, составив 17 (11%) и 30 (19%) больных в обеих группах (IIA – 5 [3,2%] и 3 [1,9%] в I и II группах, IIIB – 12 [7,8%] в I группе, IIIA – 27 [17,1%] во II группе) соответственно. Пораженные тазовые лимфатические узлы были у 62 (40%) больных, составив 25 (16%) и 37 (24%) больных в обеих группах (IIA – 4 [2,6%] и 10 [6,5%] в I и II группах, IIIB – 12 [7,7%] и 21 [13,6%] в I группе, IIIA – 9 [5,7%] и 4 [2,6%] в I и II группах, IIIB – 2 [1,3%] во II группе) соответственно. Количество исследованных лимфатических узлов доходило от 42 до 68. При этом лимфодиссекция при операции Вертгейма – Мейинга заключается в иссечении пораженных лимфатических узлов. Основной задачей разработанного нами метода хирургического лечения является тотальное иссечение тазовой клетчатки, парааортальной клетчатки с лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами у всех больных с IIA–IIIB стадией РШМ. Таким образом, данная методика позволила выполнить радикальную онкологическую операцию, с точки зрения онкохирургии, и расширила показания к ее проведению. Данный способ комбинированного лечения местнораспространенных форм

рака шейки матки за номером FAP01612 зарегистрирован в Государственном реестре полезных моделей Республики Узбекистан от 24.04.2021.

Заключение

Краткий анализ работ, посвященных комбинированному лечению больных РШМ (IIA–IIIB), и собственные клинические наблюдения позволяют сделать вывод о его эффективности и безопасности. Предложенная нами методика хирургического лечения позволяет радикально оперировать больных РШМ даже при местнораспространенных формах, тогда как классическая операция Вертгейма – Мейинга применяется при ранних стадиях.

Список литературы / References

1. Moshkovich O., Lebrun-Harris L., Makaroff L. et al. Challenges and opportunities to improve cervical cancer screening rates in US health centers through patient-centered medical home transformation. *Adv Prev Med.* 2015; 2015: 182073. DOI: 10.1155/2015/182073.
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019 Apr 15; 144 (8): 1941–1953. DOI: 10.1002/ijc.31937.
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250 с. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). М., 2018. 250 p.
4. Рейес Сантьяго Д. К., Хаджимба А. С., Соболев И. В. и др. Результаты комбинированного лечения рака шейки матки IIA–IIIB стадий. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2018; 14 (4): 50–5. Reyes Santiago D. K., Khadzhibba A. S., Sobolev I. V. et al. Results of combined treatment of stage IIA–IIIB cervical cancer. *Tumors of the female reproductive system* 2018; 14 (4): 50–5.
5. Gang Lin M. D., Zhang Jia-Wen M. D., Yin Ru-Tie M. D. et al. Safety and efficacy of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus radical surgery alone in locally advanced cervical cancer patient. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26 (4): 722–8. PMID: 26905330. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000658.
6. Park J. Y., Kim D. Y., Kim J. H. et al. Comparison of outcomes between radical hysterectomy followed by tailored adjuvant therapy versus primary chemoradiation therapy in IB2 and IIA2 cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2012; 23 (4): 226–34. PMID: 23094125. DOI: 10.3802/jgo.2012.23.4.226.
7. Katsumata N., Yoshikawa H., Kobayashi H. et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIIB cervical cancer: A Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer* 2013; 108 (4): 1957–63. PMID: 23640393. DOI: 10.1038/bjc.2013.179.
8. Landoni F., Sartori E., Maggino T. et al. Is there a role for postoperative treatment in patients with stage IB2–IIb cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical surgery? An Italian multicenter retrospective study. *Gynecol Oncol* 2014; 132 (3): 611–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.010.
9. Оводенко Д. Л., Хабас Г. Н., Крейнина Ю. М. и др. Рак шейки матки стадий IB2–IIIB: неoadjuvant химиотерапия, радикальные операции и выживаемость пациенток. *Сибирский онкологический журнал.* 2021; 20 (3): 82–89. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-82-89. Ovodenko D. L., Khabas G. N., Kreinina Yu. M. Cervical cancer stages IB2–IIIB: neoadjuvant chemotherapy, radical surgery and patient survival. *Siberian journal of oncology.* 2021; 20 (3): 82–89. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-82-89.
10. Sao Paulo Medical Journal. RPM 112 (2) Apr/May/Jun 1994.
11. Frutoso C., Amaral N., Marques C et al. [Wertheim-Meigs procedure. 10-year results]. *Acta Med Port.* 1997 Oct; 10 (10): 631–6. Portuguese. PMID: 9477585.

Статья поступила: 07.06.22

Получена после рецензирования: 25.08.22

Принята в печать: 01.11.22

Сведения об авторах

Хакимов Голиб Абдуллаевич, д.м.н., проф., директор¹, зав. кафедрой онкологии, детской онкологии². ORCID: 0000-0002-9686-9346

Ташметов Мурод Насруллаевич, врач-онколог отделения онкогинекологии¹. E-mail: m.88tashmetov@gmail.com

Хакимова Гулноз Голибовна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии¹, ассистент кафедры онкологии, детской онкологии². ORCID: 0000-0002-4970-5429

Мусурмонов Хаёт Улугбекович, врач-онколог отделения онкогинекологии¹. E-mail: hayot.musurmonov@mail.ru

Хакимова Шахноз Голибовна, к.м.н., доцент кафедры онкологии, детской онкологии², стажер отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи³. E-mail: shahnoz_hakimova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9491-0413

¹Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Минздрава РУ, г. Ташкент, Узбекистан

²Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан

³Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

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

About authors

Khakimov Golib A., DM Sci, professor, CEO¹, head of Dept of Oncology, Pediatric Oncology². ORCID: 0000-0002-9686-9346

Tashmetov Murod N., oncologist at Dept of Oncogynecology¹. E-mail: m.88tashmetov@gmail.com

Khakimova Gulnoz G., PhD Med, oncologist at Dept of Chemotherapy¹, assistant at Dept of Oncology, Pediatric Oncology². ORCID: 0000-0002-4970-5429

Musurmonov Khael U., oncologist at Dept of Oncogynecology¹. E-mail: hayot.musurmonov@mail.ru

Khakimova Shahnoz G., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology, Pediatric Oncology², intern at Dept of Reconstructive Plastic Surgery of the Breast and Skin³. E-mail: shahnoz_hakimova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9491-0413

¹Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre for Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

²Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

³Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Хакимов Г. А., Ташметов М. Н., Хакимова Г. Г., Мусурмонов Х. У., Хакимова Ш. Г. Возможности агрессивной онкохирургии в лечении IIA–IIIB стадий рака шейки матки. *Медицинский алфавит.* 2022; (31): 50–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-50-54>.

For citation: Khakimov G. A., Tashmetov M. N., Khakimova G. G., Musurmonov H. U., Khakimova Sh. G. Possibilities of aggressive oncosurgery in treatment of IIA–IIIB stages of cervical cancer. *Medical alphabet.* 2022; (31):50–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-31-50-54>.

