

Серии научно-практических рецензируемых журналов



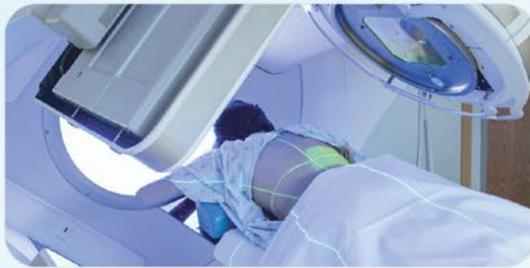
Медицинский АЛФАВИТ № 10 / 2023



DIAGNOSTICS
& cancer therapy

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (1)



- 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

3 – 8 ИЮЛЯ 2023 ГОДА IX ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2023»

Площадка Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи» традиционно объединяет специалистов из разных регионов России и зарубежных стран, помогает наладить новые связи, привлечь к сотрудничеству и обмену опытом, технологиями. Убежден, что работа форума внесет значительный вклад в борьбу с онкологическими заболеваниями.



*Михаил Альбертович Мурашко,
Министр здравоохранения
Российской Федерации*

Научный сайт журнала
www.med-alphabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

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

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синица

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

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

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

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

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

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
eLibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

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

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

Периодичность: 36 выпусков в год
Подписано в печать 17.04.2022
Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2023

Содержание

- 7 **Возможности ультразвукового исследования с контрастированием для оценки внутриполостных образований в кистах почек**
Л. А. Мутина, С. О. Степанов
- 11 **Дозоуплотненная неoadьювантная химиотерапия первично-операбельного и местнораспространенного неоперабельного тройного-негативного рака молочной железы: первые результаты проспективного одноцентрового исследования**
Е. И. Коваленко, Я. А. Жуликов, Е. В. Артамонова, М. В. Хорошилов, А. В. Петровский, Д. А. Денчик, Д. И. Дружинина, И. К. Воротников
- 18 **Влияние гипофракционного режима адьювантной лучевой терапии на частоту осложнений у больных раком молочной железы с одномоментной реконструкцией синтетическими материалами**
Е. В. Тимошкина, С. И. Ткачев, В. В. Глебовская, О. П. Трофимова, М. В. Черных, С. М. Иванов
- 25 **Дифференциальные возможности определения молекулярных маркеров в маточном аспирате при эндометриальном и неэндометриальном раке тела матки**
Н. В. Коваленко, А. Ю. Максимов, Е. В. Вереникина, А. А. Демидова
- 30 **Метаастазы меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага**
М. А. Крыловецкая, И. Г. Комаров, М. И. Комаров, О. А. Гусарова, О. А. Малихова
- 35 **Электроэнцефалографические предикторы эпилептиформной активности у детей с лимфоидными опухолями при программной терапии**
Е. И. Кузнецова, Н. Л. Горбачевская
- 41 **Оценка влияния аналогов соматостатина на беременность и лактацию**
Р. В. Орлова, А. В. Андросова, А. К. Иванова, Н. П. Беляк, С. И. Кутукова, А. В. Катышева
- 47 **Особенности течения и распространенности COVID-19 среди онкологических пациентов в разных странах**
Н. О. Юлдашева, Д. Д. Сакаева, Р. И. Кунафина
- 51 **Обновленный анализ – исследование OupriA: шанс на излечение при раннем и местнораспространенном gBRCA-ассоциированном раке молочной железы**
Е. В. Лубенникова, Е. В. Артамонова
- 58 **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 Кварталь) по специальностям:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.18. 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, метроромной терапии, комбинации с анти-HER2-препаратами. Медицинский алфавит. 2020; (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>



Journal's Website

www.med-alfabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfimed Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

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

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov

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

'Diagnostics and oncotherapy'

Project Manager

Nikolay Kiryukhin

medalfavit1@list.ru

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: 36 issues per year

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

Signed for press: April 17, 2023.

© 2023 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Possibilities of using contrast-enhanced ultrasound to assess intracavitary lesions in renal cysts**
L. A. Mitina, S. O. Stepanov
- 11 **Dose-dense neoadjuvant chemotherapy of operable and locally advanced inoperable triple negative breast cancer: First results of single-centre prospective trial**
E. I. Kovalenko, Ya. A. Zhulikov, E. V. Artamonova, M. V. Khoroshilov, A. V. Petrovskiy, D. A. Denchik, D. I. Drujinina, I. K. Vorotnikov
- 18 **Impact of hypofractionated adjuvant radiotherapy on complication rate in breast cancer patients with implant-based immediate reconstruction**
E. V. Timoshkina, S. I. Tkachev, V. V. Glebovskaya, O. P. Trofimova, M. V. Chernykh, S. M. Ivanov
- 25 **Differential possibilities of determination of molecular markers in uterine aspirate in endometrial and non-endometrial cancer of uterine body**
N. V. Kovalenko, A. Yu. Maksimov, E. V. Verenikina, A. A. Demidova
- 30 **Metastases of melanoma in lymph nodes with unknown primary site**
M. A. Krylovetskaya, I. G. Komarov, M. I. Komarov, O. A. Gusarova, O. A. Malikhova
- 36 **Electroencephalographic predictors of epileptiform activity in children with lymphoid tumors under therapy**
E. I. Kuznetsova, N. L. Gorbachevskaya
- 41 **Evaluation of effect of somatostatin analogs on pregnancy and lactation**
R. V. Orlova, A. V. Androsova, A. K. Ivanova, N. P. Belyak, S. I. Kutukova, A. V. Katysheva
- 47 **Features of course and prevalence of COVID-19 among cancer patients in different countries**
N. O. Yuldasheva, D. D. Sakaeva, R. I. Kunafina
- 51 **Updated analysis – OlympiA study: Chance of cure in early and locally advanced gBRCA-associated breast cancer**
E. V. Lubennikova, E. V. Artamonova
- 58 **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:

- 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)

Бабеева 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 ФППОВ 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, профессор кафедры, почетный зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента 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 национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

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

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

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

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

Редакционная коллегия серии «Диагностика и онкотерапия»

Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

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

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

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

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

Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

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

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

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

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

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

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 ООВО «Медицинский университет „РЕАВИЗ“»

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

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 «РУДН»

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

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

Editor-in-Chief

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 'Evimed', 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

Возможности ультразвукового исследования с контрастированием для оценки внутриполостных образований в кистах почек

Л. А. Митина, С. О. Степанов

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Определение диагностической значимости использования контрастного препарата при УЗИ, а также для оценки возможности использования КУУЗИ для динамического наблюдения простых и сложных кист почек.

Материалы и методы. С 2018 по 2020 год при проведении КУУЗИ нами были исследованы 28 пациентов с различными кистозными образованиями почек. У большей части пациентов с простыми кистами КУУЗИ проводилось по поводу другого основного онкологического заболевания или для подтверждения наличия метастазов в печень. В исследование вошли кисты размерами от 15 до 35 мм. Кисты большего размера отсеивали. Оценивали накопление контраста в неизменной ткани почки и в стенках кист. Особое внимание уделяли перегородкам в просвете анэхогенных образований, также сложным кистам, у которых в измененных перегородках и стенках в артериальную фазу появлялся кровоток.

Результаты. В итоге исследования мы получили следующие результаты распределения пациентов в соответствии с классификацией М. А. Bosniak: 15 человек отнесены к категории I; 7 человек – к категории II; 3 человек – к категории III, 3 человек – к категории IV. При анализе результатов УЗИ в стандартном режиме у 2 пациентов из 28 обследованных было заподозрено наличие кисты с признаками сложной. Таким образом, чувствительность метода составила 92,85%. При проведении КУУЗИ контрастирование, включая ложное, зарегистрировано у 6 пациентов. Таким образом, специфичность метода составила 78,57%, точность – 85,71%, прогностичность положительного результата – 81,25%, прогностичность отрицательного результата – 91,66%.

Выводы. УЗИ с контрастным усилением возможно проводить как дополнительный метод исследования при получении сомнительных результатов или в качестве диагностики при динамическом наблюдении за сложными кистами почек. КУУЗИ позволяет выявлять в кистах почек перегородки, которые не удается визуализировать при УЗИ в стандартном режиме. Методика помогает проводить быструю и эффективную дифференциальную диагностику между солидным образованием и обычной кистой. По накоплению контрастного препарата в кистах можно распределить пациентов по категориям согласно классификации М. А. Bosniak и принять решение о необходимости проведения хирургического лечения или постановке пациента под динамическое наблюдение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ), опухоль почки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of using contrast-enhanced ultrasound to assess intracavitary lesions in renal cysts

L. A. Mitina, S. O. Stepanov

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

SUMMARY

Objective. Determination of the diagnostic significance of the use of a contrast agent during ultrasound, as well as to assess the possibility of using CEUS for the dynamic observation of simple and complex kidney cysts.

Materials and methods. Between 2018 and 2020 during CEUS, we examined 28 patients with various cystic formations of the kidneys. In the majority of patients with simple cysts, CEUS was performed for another underlying cancer or to confirm the presence of liver metastases. The study included cysts ranging in size from 15 to 35 mm. Larger cysts were weeded out. The accumulation of contrast in the unchanged kidney tissue and in the walls of the cysts was assessed. Particular attention was paid to the partitions in the lumen of anechoic formations, as well as complex cysts, in which blood flow appeared in the altered partitions and walls in the arterial phase.

Conclusions. CEUS can be performed as an additional method when obtaining doubtful results or as a diagnosis during dynamic monitoring for the detection of kidney cysts. CEUS allows the detection of membranes in kidney cysts that are not detected by ultrasound in the standard mode. The technique also helps to effectively differentiate absorption between a solid formation and a normal cyst. According to the accumulation of the contrast agent in the cysts, patients can be divided into categories, according to the classification of M. A. Bosnian and make a decision on the need for surgical treatment or placing the patient under dynamic observation.

KEYWORDS: contrast-enhanced ultrasound (CEUS), renal tumor, residual tumor.

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

Актуальность

Кистозное поражение почек является довольно распространенным заболеванием: частота встречаемости у людей возрастной категории до 40 лет колеблется от 5 до 20%, а у пациентов старше 60–70 лет превышает 30%. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек специалисты

нередко сталкиваются со сложными кистами: их отличает наличие перегородок, кальцинатов, густого содержимого, солидного компонента, а также утолщенных стенок [1].

В настоящее время компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томографии (МРТ) являются стандартом

Классификация кист почки по Bosniak Radiology Study

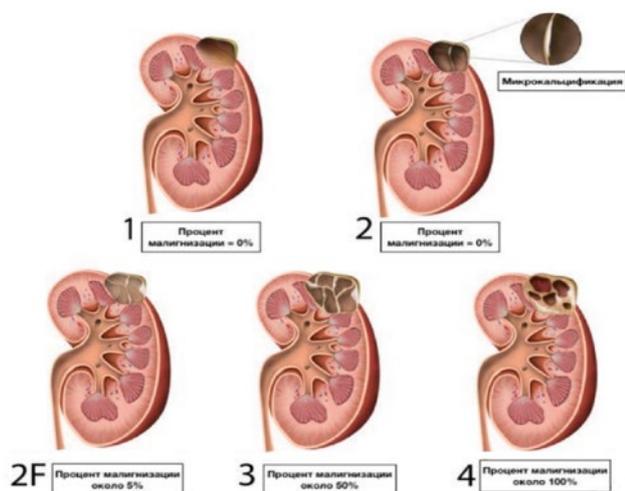


Рисунок 1. Классификация кист почек по М. А. Bosniak.

при проведении дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований почек. Внедрение и применение контрастного препарата позволяет визуализировать солидный компонент, перегородку, кальцинаты, иные включения, накапливающие контраст в кистозных образованиях, что дает возможность отобрать пациентов, требующих хирургического вмешательства. По степени выраженности перегородок и их расположения кисты делятся на четыре основные группы в соответствии с классификацией кист почек по классификации М. А. Bosniak [2, 3], принятой в 1986 году (рис. 1).

Авторы выделяют четыре категории кист почки на основании наличия множественных перегородок, наполнения контрастного препарата, а также наличия или отсутствия кальцинатов и солидного компонента [2, 3, 9].

Кисты, отнесенные к III и IV группам, требуют хирургического лечения, так как вероятность наличия в них злокачественного поражения велика и составляет соответственно 92 и 100% [2, 3]. При КУУЗИ эти кисты накапливают контрастный препарат в стенках, перегородках, имеют солидный контрастируемый компонент или все перечисленные признаки одновременно. Наиболее сложные случаи встречаются при дифференциальной диагностике II и III групп, так как II группу необходимо наблюдать, а III группу – оперировать.

Не так давно, в УЗИ стали использоваться контрастные препараты (КП). Методика УЗИ с применением контрастного усиления (КУУЗИ) развивается [4, 5, 7, 9].

Технология нашла активное применение в диагностике заболеваний сердца и печени, и уже к 2008 году были выпущены рекомендации по внепеченочному использованию КП, последняя редакция вышла в 2017 году [4]. В ней указывается возможность использования контрастного ультразвукового исследования для классификации кист по М. А. Bosniak [2, 3].

Цель данной работы заключается в определении диагностической значимости использования контрастного препарата при УЗИ, а также в оценке возможности использования КУУЗИ для динамического наблюдения простых и сложных кист почек.

Материалы и методы

С 2018 по 2020 год при использовании УЗИ с контрастным усилением нами были исследованы 28 пациентов с различными кистозными образованиями почек. У большей части пациентов с простыми кистами КУУЗИ проводилось по поводу другого основного онкологического заболевания или для подтверждения наличия метастазов в печень. В исследование вошли кисты размерами от 15 до 35 мм. Кисты большего размера отсеивали. Не все пациенты с исследуемыми кистами были дообследованы с применением других методов диагностики, включая КТ с контрастированием и МРТ с контрастированием.

Контрастирование при УЗИ выполняли с использованием контрастного препарата SonoVue (Bracco Swiss, Швейцария) на основе гексафторида серы на аппарате Philips Epiq 7 (Philips, Нидерланды) с использованием конвексного датчика частотой 1–5 МГц. Первоначально всем пациентам проводили УЗИ почек без контраста в В-режиме и режимах ЦДК, затем через локтевой катетер в вену вводили препарат SonoVue в объеме 2,4 мл. В процессе исследования проводили видеозапись в течение 3 минут. После исследования выполнялась оценка органа и образований – как визуально, так и с использованием программного обеспечения QLAB (Philips, Нидерланды).

Оценивали накопление контраста в неизменной ткани почки и в стенках кист, особое внимание уделяли перегородкам в просвете анэхогенных образований, также сложным кистам, у которых в измененных перегородках и стенках в артериальную фазу появлялся кровоток.

Результаты и обсуждение

Первоначально нами условно были выделены следующие группы пациентов с использованием контрастного препарата в УЗ-диагностике (рис. 2).

В первой группе, состоящей из 13 (46,42%) пациентов, КП вводили преимущественно для диагностики вторичного поражения печени. При исследовании случайно были выявлены простые кисты в почках. Кисты визуализировались как простые тонкостенные анэхогенные образования доброкачественного характера. Они не имели перегородок. Их содержимое было определено как жидкостное.

При проведении КУУЗИ дополнительные включения в просвете кист не выявлены. Все 13 пациентов отнесены нами к I категории по классификации М. А. Bosniak.

Вторую группу составили 15 (53,58%) больных, у которых при выполнении УЗИ в серой шкале и других методов исследования почек четко визуализировались дополнительные структуры в кисте или же были подозрения на наличие перегородок.

В группе пациентов, у которых при УЗИ в стандартном режиме заподозрено наличие сложных кист, при КУУЗИ в 7 случаях в кисте была выявлена тонкая перегородка. Все образования имели четкие контуры, перегородки не контрастировались, у 5 пациентов в кистах визуализировалась одна тонкая перегородка, у 2 пациентов – по две перегородки. При выполнении КУУЗИ перегородки не накапливали контраст, но становились четко видны. Нами

этот феномен оценен как «кажущееся ложное контрастирование». Все пациенты с единичными перегородками в кистах были отнесены ко II категории по классификации М. А. Bosniak.

У 3 пациентов при введении контраста была выявлена сложная киста с множественными перегородками, равномерно утолщенными, частично накапливающими контрастный препарат. Такой же результат был получен при КТ с контрастированием. В одном случае в перегородке выявлялся кальцинат размером до 2 мм. Все 3 пациента были отнесены к III категории по классификации М. А. Bosniak и отправлены под строгое динамическое наблюдение.

У 5 пациентов при УЗИ в стандартном режиме визуализировались кисты с толстыми искривленными перегородками и подозрением на наличие солидного компонента. Среди них в одном наблюдении в кисте визуализировалась неравномерно утолщенная капсула размером до 3,5 мм. Первоначально капсула была расценена нами как опухолевые изменения, однако она не отображала контраст как в артериальную, так и венозную фазу. У пациента отмечались субфебрилитет и умеренная болезненность в области поясницы слева. В связи с подозрением на воспалительные изменения было проведено хирургическое лечение.

При гистологическом исследовании удаленного материала опухоли выявлено не было. По результатам УЗИ данный случай мы первоначально рассматривали как относящийся к категории III по М. А. Bosniak. После получения отрицательного гистологического заключения на наличие опухолевого процесса пациент был перераспределен в категорию I по М. А. Bosniak.

В другом наблюдении при УЗИ в стандартном режиме у пациента было заподозрено солидное образование с частично утолщенной капсулой. При КУУЗИ визуализирована простая киста, оставшаяся на протяжении всего исследования контрастно негативной. Данный случай был расценен нами как простая киста и классифицирован в категорию I по М. А. Bosniak. Пациент оставлен под динамическое наблюдение (рис. 3).

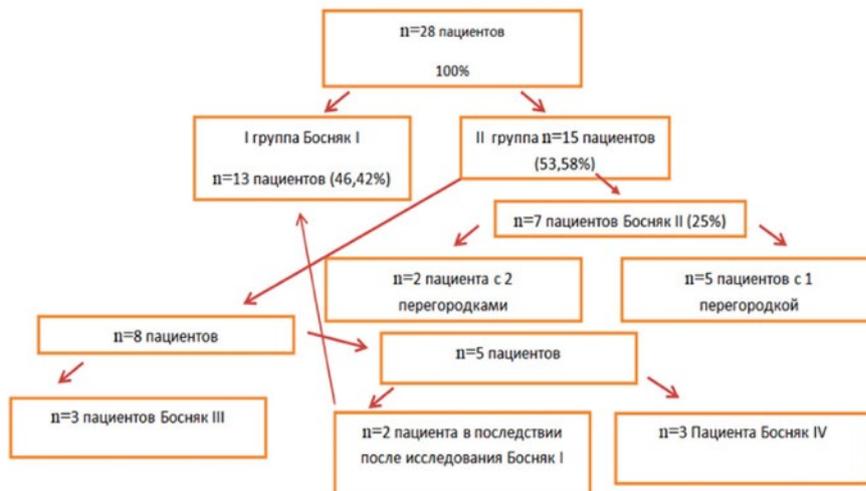


Рисунок 2. Распределение пациентов до проведения УЗИ с применением контрастного препарата.

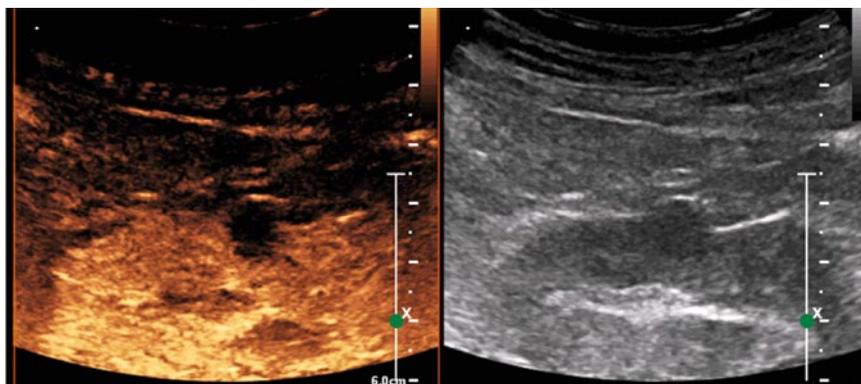


Рисунок 3. Контрастирование в артериальную фазу простой кисты. При исследовании в В-режиме и КТ без контрастирования у пациента заподозрено солидное образование. При использовании контрастного препарата в артериальную фазу визуализировано анконтрастное образование, которое нами было описано как простая киста по классификации Bosniak 1.

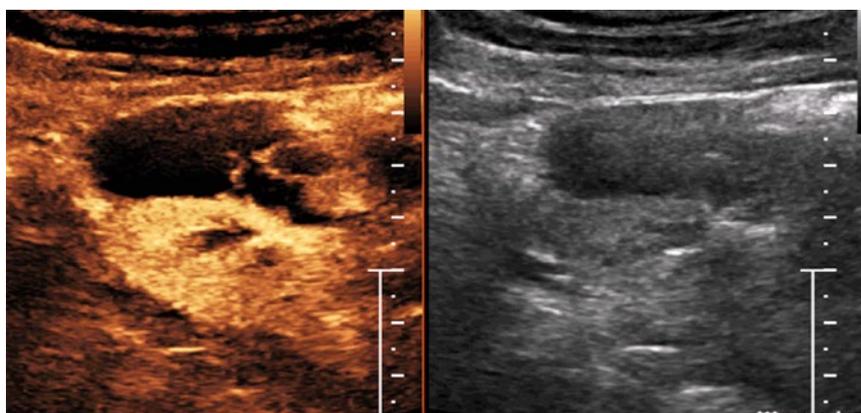


Рисунок 4. Контрастирование сложной кисты. Артериальная фаза. У пациента со сложной кистой и перегородками при многократном КТ-исследовании были сомнения в стадии по М. А. Bosniak. При использовании КУУЗИ сложная киста визуализируется с тремя контрастируемыми перегородками.

В остальных трех наблюдениях, как при сером шкальном изображении, так и при введении контраста, образования выглядели как кистозно-солидные опухоли с выраженным контрастированием в перегородках неправильной формы и солидными включениями. Эта группа пациентов была прооперирована.

При гистологическом исследовании операционного материала диагностирован кистозный рак почки. Пациенты классифицированы в категорию IV по М. А. Bosniak (рис. 4, 5).

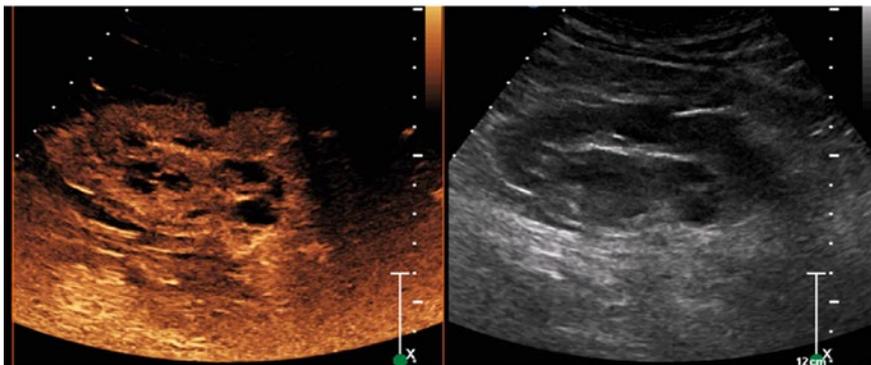


Рисунок 5. Контрастирование почки с кистозно-солидным образованием. Артериальная фаза. Категория IV по М. А. Bosniak.



Рисунок 6. Распределение пациентов после УЗИ с применением контрастного препарата.

В итоге исследования мы получили следующие результаты распределения пациентов в соответствии с классификацией по М. А. Bosniak: 15 человек отнесены к категории I, 7 человек – к категории II, 3 человек – к категории III, 3 человек – к категории IV (рис. 6).

При анализе результатов УЗИ в стандартном режиме у 2 пациентов из 28 обследованных было заподозрено наличие кисты с признаками сложной. Таким образом, чувствительность метода составила 92,85%.

При проведении КУУЗИ контрастирование, включая ложное, зарегистрировано у 6 пациентов. Таким образом, специфичность метода составила 78,57%, точность – 85,71%, прогностичность положительного результата – 81,25%, прогностичность отрицательного результата – 91,66%.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют, что УЗИ с контрастным усилением возможно проводить как дополнительный метод исследования при получении сомнительных результатов или в качестве диагностики при динамическом наблюдении за сложными кистами почек. КУУЗИ позволяет выявлять в кистах почек перегородки, которые не удается визуализировать при УЗИ в стандартном режиме. Методика помогает проводить быструю и эффективную дифференциальную диагностику между солидным образованием и обычной кистой. По накоплению контрастного препарата в кистах

можно распределить пациентов по категориям согласно классификации М. А. Bosniak и принять решение о необходимости проведения хирургического лечения или о постановке пациента под динамическое наблюдение.

Список литературы / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, G. V. Petrova. Moscow: Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, 2019. 250 p.
2. Bosniak M. A. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 1986; 158 (1): 1–10. DOI: 10.1148/radiology.158.1.3510019.
3. Bosniak M. A. Cystic renal masses: A reevaluation of the usefulness of the Bosniak Classification System. *Acad Radiol* 1996; 3 (11): 981–4. DOI: 10.1016/s1076-6332(96)80221-2.
4. Sidhu P. S., Cantisani V., Dietrich C. F., Gilja O. H., Saffouh A., Bartels E. et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: Update 2017 (long version). *Ultraschall Med*. 2018; 39 (2): e2–e44. DOI: 10.1055/a-0586-1107.
5. Website of the European Society of Uradiology. <http://www.esur.org>
6. Rini B. I., Campbell S. C., Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet*. 2009. V. 373. No. 9669. P. 1119–1132. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60229-4.
7. Zhang S., Wang X. Q., Xin X. J., Xu Y. Value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the differential diagnosis between benign and malignant renal neoplasms. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2013. V. 35. No. 5. P. 382–385.
8. Hoefel C., Pousset M., Timsit M. O., Elie C., Mejean A., Merran S., Tranquart F., Khairoune A., Joly D., Richard S., Helenon O., Correas J. M. Radiofrequency ablation of renal tumours: Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for early detection of residual tumour. *Eur. Radiol*. 2010. V. 20. No. 8. P. 1812–1821. DOI: 10.1007/s00330-010-1742-6.
9. Соловьев Я. А., Митина Л. А., Алексеев Б. Я., Степанов С. О., Калпинский А. С., Востров А. Н. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в оценке результатов радиочастотной абляции опухоли единственной почки. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020. № 2. С. 27–33. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-27-33. Solovyov Ya. A., Mitina L. A., Alekseev B. Ya., Stepanov S. O., Kalpinsky A. S., Vostrov A. N. Contrast-enhanced ultrasound in evaluating the results of radiofrequency ablation of a single kidney tumor. *Ultrasonic and functional diagnostics*. 2020. No. 2. P. 27–33. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-2-27-33.

Статья поступила / Received 07.10.22
Получена после рецензирования / Revised 27.01.23
Принята в печать / Accepted 03.02.23

Сведения об авторах

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

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

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

About authors

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

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

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

Для цитирования: Митина Л. А., Степанов С. О. Возможности ультразвукового исследования с контрастированием для оценки внутриполостных образований в кистах почек. *Медицинский алфавит*. 2023; (10): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-7-10>.

For citation: Mitina L. A., Stepanov S. O. Possibilities of using contrast-enhanced ultrasound to assess intracavitary lesions in renal cysts. *Medical alphabet*. 2023; (10): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-7-10>.



Дозоуплотненная неоадьювантная химиотерапия первично-операбельного и местнораспространенного неоперабельного тройного-негативного рака молочной железы: первые результаты проспективного одноцентрового исследования

Е. И. Коваленко¹, Я. А. Жуликов¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}, М. В. Хорошилов¹, А. В. Петровский^{1,4}, Д. А. Денчик¹, Д. И. Дружинина¹, И. К. Воротников¹

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

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

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) является стандартом лечения ТН РМЖ начиная с самых ранних стадий, а достижение полного лечебного патоморфоза (pCR) ассоциировано не только с достоверным увеличением бессобытийной и общей выживаемости, но и напрямую влияет на дальнейшую лечебную тактику. При отсутствии pCR назначается еще и адьювантная терапия, тогда как в случае достижения pCR дополнительное лекарственное лечение не проводится. Несмотря на большое число исследований, посвященных НАХТ ТН подтипа РМЖ, использование в опубликованных работах схем химиотерапии, различающихся как по составу препаратов, так и по режимам их дозирования, затрудняет интерпретацию результатов и выбор наиболее эффективного варианта лечения для клинической практики.

Цель исследования. Изучение эффективности дозоинтенсивной НАХТ по схеме 4ddAC, затем 12 еженедельных введений паклитаксела и карбоплатина при ТН РМЖ по частоте pCR и системе RCB; определение предиктивных факторов эффективности данного режима НАХТ и влияния дозоинтенсивности лечения на частоту pCR.

Методы. В проспективное одорукавное исследование включены 154 пациентки с ТН РМЖ, получившие дозоинтенсивную НАХТ по вышеуказанной схеме с января 2017 по март 2022 года. 58,5% пациенток имели III стадию заболевания, 21,4% – поражение лимфоузлов уровня N3.

Результаты. Частота pCR (RCB0) составила 53,25% (n = 82), RCB0-I – 66,88% (n = 103) и была выше при T1–2 vs T3–4 (75,90 и 56,3%; p = 0,020), прогрессирование заболевания наблюдалось у 3,25% (n = 4). При операбельном раке частота pCR составила 58,60%, при местнораспространенном – 47,60%. Герминальные мутации в генах BRCA1/2 выявлены в 21,43% (n = 33), наиболее часто встречаемой мутацией была BRCA15382insC – 63,64% (21/33). На долю редких мутаций (выявленных с помощью NGS) пришлось 30,3% (n = 10). Единственным фактором, ассоциированным с достоверным увеличением частоты pCR, был возраст ≤ 50 лет (p = 0,010), отмечена тенденция к повышению частоты pCR в подгруппах T1–2 (p = 0,052) и BRCA1/2 mut (p = 0,080). Редукция дозы выполнялась только в связи с развитием нежелательных явлений II–III степени, при этом влияния дозоинтенсивности на достижение pCR не выявлено.

Выводы. Данное исследование является наиболее крупным по изучению эффективности НАХТ по схеме 4 ddAC, затем 12 PC при ТН РМЖ. Режим позволяет добиться высокой частоты pCR, несмотря на большой вес пациенток с местнораспространенным РМЖ. Высокая частота редких мутаций в генах BRCA1/2 и потенциальная терапевтическая значимость этого маркера при сохранении резидуальной болезни диктуют необходимость выполнения NGS всем пациенткам с ТН РМЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неоадьювантная химиотерапия, тройной негативный рак молочной железы, BRCA1/2, дозоуплотненные режимы химиотерапии, препараты платины.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dose-dense neoadjuvant chemotherapy of operable and locally advanced inoperable triple negative breast cancer: First results of single-centre prospective trial

E. I. Kovalenko¹, Ya. A. Zhulikov¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}, M. V. Khoroshilov¹, A. V. Petrovskiy^{1,4}, D. A. Denchik¹, D. I. Drujinina¹, I. K. Vorotnikov¹

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

⁴First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is the standard of care for II–III stages of TN BC. Complete pathomorphological response (pCR) is associated with a significant increase in event-free and overall survival. In addition, in the absence of pCR, post-neoadjuvant adjuvant therapy is prescribed, while if pCR is achieved, additional treatment is not carried out. Despite a large number of studies on NACT of TN BC, different NACT regimens in various clinical trials make it difficult to interpret their results.

Objective. To investigate the efficacy of 4ddAC followed by 12 weekly cycles of paclitaxel and carboplatin in TN BC (according to the RCB system and the frequency of pCR); determine the predictive factors for the effectiveness of this chemotherapy regimen, and the effect of dose intensity on the pCR rate. **Methods.** This prospective study included 154 patients with TN breast cancer who received dose-dense neoadjuvant chemotherapy from January 2017 to March 2022.

Results. pCR rate was 53.25% (n = 82), RCB0-I was 66.88% (n = 103), disease progression was observed in 3.25% (n = 4). The frequency of germline mutations in the BRCA1/2 genes was 21.43% (n = 33). The most common mutation was BRCA1 5382insC – 63.64% (n = 21) of all BRCA1/2 mutations. Rare mutations detected by NGS accounted for 30.3% (n = 10). The only factor associated with a significant increase in the pCR rate was age ≤ 50 years (p = 0.010), there was a trend towards an increase pCR rate in the subgroups T1–2 (p = 0.052) and BRCA1/2 mut (p = 0.080). There was no effect of the dose intensity on the achievement of pCR.

Conclusions. This retrospective analysis is the largest study evaluating the efficacy of 4 ddAC followed by 12 PC in NACT TN BC. The regimen allows to achieve a high frequency of pCR, despite the large proportion of patients with locally advanced breast cancer. The high frequency of rare mutations in the BRCA1/2 genes and the potential therapeutic significance of this marker in residual disease treatment dictates the need for NGS in all patients with TN in breast cancer.

KEYWORDS: neoadjuvant chemotherapy, triple negative breast cancer, BRCA1/2, dose-dense chemotherapy regimens, platinum agents.

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

Наиболее прогностически неблагоприятным молекулярно-биологическим подтипом является тройной негативный (ТН) рак молочной железы (РМЖ), характеризующийся отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов (ЭР), прогестерона (ПР) и HER2/neu и выявляющийся в 15–20% всех случаев РМЖ [1, 2]. При агрессивных биологических подтипах, включая ТН, неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) является стандартом лечения начиная с ранних стадий, что связано не только с возможностью уменьшения объема последующего оперативного вмешательства, но и разработанной тактикой постнеoadъювантной терапии, опирающейся на результаты послеоперационного гистологического исследования [3, 4]. Последовательное назначение антрациклин- и таксансодержащей химиотерапии ± препараты платины при ТН РМЖ позволяет достичь полного патоморфологического ответа (pCR) у 37–57% пациентов [5–8]. По данным крупного метаанализа, включившего более 27 тысяч пациентов, достижение pCR при ТН РМЖ достоверно улучшает 5-летнюю бессобытийную выживаемость до 90% по сравнению с 57% при наличии резидуальной болезни и значительно увеличивает 5-летнюю общую выживаемость до 94% против 75% при отсутствии pCR [9]. К сожалению, в разных клинических исследованиях использовались различные режимы НАХТ (дозоинтенсивность этапа AC – раз в 3 или 2 недели, таксан в монотерапии или в комбинации с платиной, паклитаксел еженедельно или доцетаксел раз в 3 недели), что затрудняет интерпретацию результатов и определение оптимальной схемы лечения.

Согласно теории Нортон и Саймона, эффективность химиотерапии зависит не только от особенности фармакокинетики препаратов, но и от интервалов между их введением: снижение времени на восстановление популяции опухолевых клеток в результате уменьшения интервалов повышает вероятность эрадикации опухоли [10]. Справедливость этой теории была успешно доказана как в отдельных исследованиях, так и в крупном метаанализе, включившем 37 298 пациенток из 26 исследований по адъювантной химиотерапии (ХТ). Показано, что назначение дозоуплотненных антрациклинсодержащих режимов химиотерапии (каждые 2 недели с поддержкой гранулоцитарным колониестимулирующим фактором [Г-КСФ]) по сравнению со стандартным ре-

жимом (каждые 3 недели) достоверно улучшает безрецидивную и опухоль-специфическую выживаемость вне зависимости от экспрессии ЭР и является безопасным, так как не влияет на смертность от других причин [11, 12]. Результаты этого метаанализа были экстраполированы на стратегию НАХТ РМЖ, а дозоуплотненный режим по схеме AC раз в 2 недели (ddAC) с последующим переходом на таксаносодержащую терапию стал широко применяться при раннем и местнораспространенном РМЖ.

Вопрос о необходимости добавления препаратов платины к паклитакселу в НАХТ ТН РМЖ по-прежнему является дискуссионным. В крупном метаанализе, включившем более 2100 пациенток с ТН РМЖ, было показано, что добавление карбоплатина к паклитакселу в НАХТ достоверно увеличивает частоту pCR в общей популяции с 37,0 до 52,1%, но не в популяции с наличием герминальных BRCA1/2-мутаций: 58,0% против 54,3% [8]. Опираясь на данные метаанализа и результаты исследования BrighTNess, показавшего не только увеличение частоты pCR, но и бессобытийной выживаемости [13], добавление препаратов платины в НАХТ может быть рассмотрено у большинства пациенток с ТН РМЖ. Роль препаратов платины в НАХТ ТН РМЖ с наличием герминальных мутаций в генах BRCA1/2 остается неясной.

Несмотря на большое число исследований, посвященных НАХТ ТН РМЖ, эффективность четырехкомпонентного режима ХТ (4ddAC, затем 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² + карбоплатин AUC 1.5–2 (12 PCb) или AUC 6 каждые 3 недели) оценена лишь в нескольких программах [7, 13–15]. Отсутствие единой позиции при выборе режима НАХТ при ТН РМЖ может быть продемонстрировано в исследовании KEYNOTE-522, в котором выбранным исследователями режимом ХТ стал 12 PC, затем 4 AC/EC каждые 3 недели ± пембролизумаб, и Impassion031 с выбранным режимом 12 наб-паклитаксел 125 мг/м² еженедельно, затем 4 ddAC [16, 17].

Кроме того, лишь некоторые исследования используют в оценке эффективности дозоинтенсивной НАХТ систему Residual Cancer Burden (RCB). Класс RCB является независимым прогностическим фактором при всех подтипах РМЖ, в том числе при ТН. Влияние индекса RCB на 3-, 5- и 10-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ) при ТН РМЖ продемонстрировано в крупном метаанализе [18].

Так, показатели 3- и 5-летней БРВ составляют соответственно 93 и 91,0 при RCB 0 и 84 и 80% при RCB I. При RCB II и III эти показатели составляют 70 и 66%, а также 32 и 28% соответственно.

Таким образом, изучение эффективности и переносимости НАХТ по схеме 4 ddAC, затем 12 PCb при ТН РМЖ остается по-прежнему актуальным.

Целью данного исследования является изучение эффективности по системе RCB дозо-интенсивной НАХТ ТН РМЖ (4ddAC, затем 12 PCb); определение предиктивных факторов эффективности данного режима химиотерапии и влияния дозоинтенсивности лечения на частоту pCR.

Материалы и методы

Пациенты

В данное проспективное исследование были включены пациенты с операбельным или местнораспространенным ТН РМЖ, получавшие неoadъювантную химиотерапию в отделении химиотерапии № 1 НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина с января 2017 по март 2022 года. Всего в исследование включено 154 пациентки со II–III стадией РМЖ (включая первичную отечно-инфильтративную форму, $n = 3$).

Процедуры исследования

У всех пациенток был гистологически подтвержденный с помощью core-биопсии первичной опухоли / регионарных лимфоузлов диагноз инвазивного РМЖ. Отрицательная экспрессия РЭ и РП была определена как менее 1% позитивных ядер опухолевых клеток. Отрицательная экспрессия *HER2* определялась как 0 или 1+, по данным иммуногистохимического исследования или 2+ при отсутствии амплификации гена *HER2*, по данным FISH (Fluorescence *In situ* Hybridization).

Всем пациентам перед началом лечения выполняли маммографию и ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных лимфоузлов, магнитно-резонансную томографию (МРТ) молочных желез по показаниям, комплексное обследование для исключения наличия отдаленных метастазов, эхокардиографию, общий и биохимический анализы крови. Для определения наиболее часто встречаемых мутаций в славянской популяции в генах *BRCA1* (5382InsC, 4153DelA, 185delAG, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA) и *BRCA2* (6174DelT) всем пациенткам выполняли полимеразную цепную реакцию (ПЦР). В 58 (37,66%) случаях при отсутствии мутаций, по данным ПЦР и наличии семейного анамнеза, выполняли секвенирование нового поколения (NGS) генов *BRCA1/2*. До начала лечения выполнялась пункция всех увеличенных регионарных лимфоузлов. При планировании органосохранной операции (сT1–2, при отсутствии мутаций в генах *BRCA1/2* [*BRCA1/2* wt]) устанавливалась рентгеноконтрастная метка в первичную опухоль. Маммографию и УЗИ регионарных лимфоузлов (\pm МРТ) повторно выполняли после завершения первого блока НАХТ и перед хирургическим лечением. Комплексное обследование для исключения отдаленных метастазов повторно проводили перед хирургическим лечением.

Пациенткам назначалась НАХТ по схеме ddAC (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² каждые 2 недели) с поддержкой препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), или эмпэгфилграстим 7,5 мг подкожно однократно через более 24 часа после окончания введения химиопрепаратов, или филграстим по 5 мкг/кг подкожно с 3-го по 7-й дни цикла (при несоблюдении дозового интервала в связи с нейтропенией III–IV степени на следующих курсах филграстим назначался в прежней дозе, но с 3-го по 9-й дни цикла) – 4 цикла; затем 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² + карбоплатин AUC 2.

У всех пациентов перед проведением каждого цикла химиотерапии были адекватные показатели общего (нейтрофилы $\geq 1,0 \times 10^9$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$) и биохимического анализа крови (печеночные ферменты менее 2,5 нормы), фракция выброса левого желудочка $\geq 55\%$. Контроль анализов крови осуществлялся не ранее 2 дней перед каждым циклом НАХТ. При развитии гематологической токсичности – нейтропении III–IV степени, тромбоцитопении II и более степени – очередной курс откладывался до снижения токсичности до I степени. При развитии тромбоцитопении II степени на фоне второго блока ХТ очередной курс проводился без карбоплатина. При восстановлении показателей крови карбоплатин возобновляли с редуцией дозы до AUC 1,5. При повторном эпизоде тромбоцитопении II и более степени карбоплатин отменяли. При несоблюдении интервала лечения в связи с нейтропенией III–IV степени на фоне второго блока НАХТ назначали филграстим 300 мкг подкожно в 3–4-й дни цикла, при несоблюдении интервала лечения на фоне Г-КСФ дозу карбоплатина редуцировали до AUC 1,5. При развитии полинейропатии II степени дозу паклитаксела редуцировали до 60 мг/м², в случае нарастания степени данного нежелательного явления НАХТ завершалась. При отрицательной динамике на фоне первого блока НАХТ при операбельном раке проводилось хирургическое лечение с последующей адъювантной терапией. При нерезектабельной опухоли начинался второй блок НАХТ. При отрицательной динамике на фоне второго блока НАХТ радикальное хирургическое лечение проводилось при сохранении операбельности процесса. При прогрессировании заболевания и неоперабельном процессе назначалась лучевая терапия по радикальной программе на фоне капецитабина. У пациенток с расpadом опухоли выполнялась санационная мастэктомия.

Хирургическое лечение выполнялось не позднее 6 недель от завершения НАХТ. Выбор объема операции основывался на стадии заболевания, наличии или отсутствии мутаций в генах *BRCA1/2*, предпочтениях пациентки и клиническом эффекте НАХТ.

Эффективность лечения оценивалась во всей популяции по частоте pCR и по системе RCB.

Адъювантная лучевая терапия назначалась согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России. При отсутствии pCR назначалась адъювантная терапия капецитабином 2000 мг/м² в сутки 1–14-й дни, каждые 3 недели – восемь циклов. Во время лучевой терапии капецитабин не прерывался.

Таблица 1
Характеристики пациентов

Характеристика	Количество, n = 154	Процент
Возраст		
Средний 47,4 (28–69) Медиана 47		
≤ 50	96	62,34
> 50	58	37,66
Распространенность		
Op	70	45,45
Mp	84	54,55
Стадии		
IIA	40	25,97
IIB	24	15,58
IIIA	22	14,29
IIIB	35	22,73
IIIC	33	21,43
cT		
T1–2	83	53,90
T3–4	71	46,10
cN		
0	53	34,42
1	46	29,87
2	22	14,29
3	33	21,43
Гистологический подтип		
НСТ	147	95,45
Метапластический	3	1,95
Дольковый	2	1,30
Аденокистозный	1	0,65
Медуллярный	1	0,65
Grade		
I–II	54	35,06
3	100	64,94
BRCA1/2-статус		
BRCA1/2 wt	119	77,27
BRCA1 mut	33	21,43
BRCA2 mut	2	1,30
CHEK2	1	0,65

Таблица 2
Дозоинтенсивность лечения

	Количество	Процент
Дозоинтенсивность АС		
Средняя		92,77
Медиана	33	97,67
≥ 90%	114	74,03
< 90%	38	24,68
Прогрессирование	2	1,30
Дозоинтенсивность таксанов		
Средняя		90,72
Медиана		93,91
≥ 90%	93	60,78
< 90%	56	36,60
Прогрессирование	4	2,61
Дозоинтенсивность карбоплатина		
Средняя		86,81
Медиана		91,67
≥ 90%	88	57,52
< 90%	61	39,87
Прогрессирование	4	2,61

Частота различных мутаций в генах BRCA1/2, n = 33 (от всего числа BRCA1/2 mut, %)

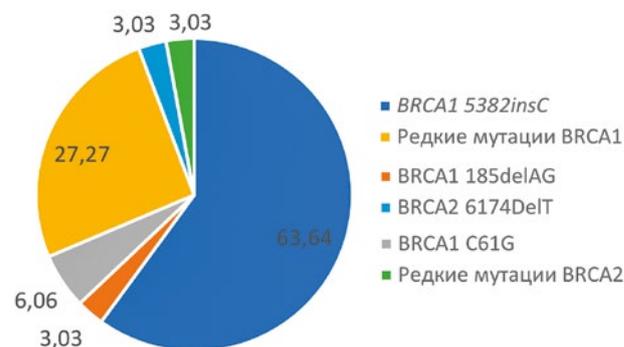


Рисунок 1. Встречаемость различных герминальных мутаций в генах BRCA1/2.

Полученная плотность дозы рассчитывалась по формуле: полученная суммарная доза препарата на 1 м², поделенная на продолжительность запланированной терапии. Дозоинтенсивность рассчитывалась как отношение полученной плотности дозы к идеальной на данный курс терапии × 100%. Пациенты, досрочно прервавшие лечение в связи с прогрессированием, не включались в анализ дозоинтенсивности для исключения влияния неудачи лечения на вклад дозоинтенсивности в эффективность терапии.

Для определения предиктивных маркеров достижения RCB 0 (pCR) или RCB 0–I проведен подгрупповой анализ с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ) и использованием точного критерия Фишера, результаты считались достоверными при $p \leq 0,05$. С целью определения порогового значения уровня Ki-67, возраста и дозоинтенсивности терапии для проведения подгруппового анализа по изучению эффективности НАХТ был проведен ROC-анализ.

Токсичность оценивалась по критериям NCI CTCAE 4–5.

Все подсчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 20.0.

Результаты

Всего в исследование включено 154 пациентки, их характеристика представлена в таблице 1. Следует отметить, что большая часть – 58,5% пациенток – имели III стадию заболевания, 21,4% – поражение лимфоузлов уровня N3. Местнораспространенный неоперабельный процесс (cT4 при любом N или cN2–N3 при любом T) выявлен у 84 (54,6%) пациенток. Герминальные мутации в генах BRCA1/2 выявлены в 33 (21,4%) случаях. Наиболее частой явилась мутация BRCA1 5382insC – 63,6% (n = 21). Редкие мутации, выявленные с помощью NGS, составили 30,3% (n = 10) всех случаев герминальных мутаций BRCA1/2 (рис. 1).

Терапия по схеме ddAC была преждевременно отменена у 2 (1,3%) пациенток в связи с прогрессированием заболевания, остальные 152 пациентки получили четыре цикла ddAC. Одна пациентка после завершения ddAC перенесла COVID-19, осложнившийся геморрагическим инсультом, в связи с чем она не получила второй блок лечения, но была включена в анализ эффективности. Средняя дозоинтенсивность ddAC составила 92,8%, медиана –

97,7% (табл. 2). Терапия паклитакселом и карбоплатином была досрочно прекращена в связи с прогрессированием заболевания у 4 (2,6%) пациенток. Средняя дозоинтенсивность паклитаксела составила 90,7%, медиана – 93,9%; карбоплатина – 86,8 и 91,7% соответственно.

Хирургическое лечение было выполнено в 151 (98%) случае, включая одну пациентку, радикально прооперированную на фоне прогрессирования (табл. 2). Органо-сохранные операции выполнены в 42 (27,8%) случаях, мастэктомия – в 109 (72,2%).

Полный патоморфологический ответ (урT0/TisN0, RCB 0) достигнут в 82 (53,3%) случаях, RCB I – в 21 (13,6%) (рис. 2). При операбельном раке (включая стадию T3N1) частота pCR составила 58,6%, при местнораспространенном неоперабельном – 47,6%.

Для проведения подгруппового анализа по изучению влияния значения уровня Ki-67, возраста и дозоинтенсивности терапии на эффективность НАХТ был проведен ROC-анализ, в ходе которого не удалось найти значения, удовлетворяющего следующим условиям – чувствительность и специфичность выше 70%. В связи с этим разделение на группы проводилось по медиане значения данных показателей. Результаты подгруппового анализа по определению предиктивных маркеров достижения RCB 0 или RCB 0–I приведены в таблицах 3, 4.

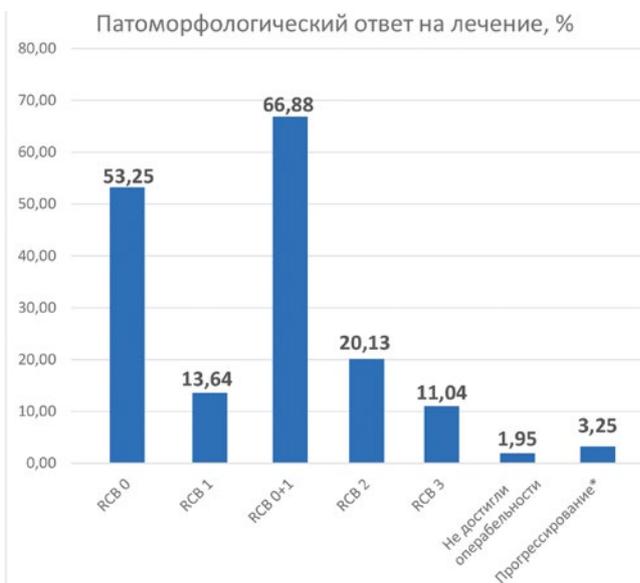


Рисунок 2. Патоморфологический ответ после проведения химиотерапии.

Единственным достоверным предиктором достижения RCB 0 был возраст ≤ 50 лет, наблюдалась тенденция к увеличению частоты RCB 0 при cT1–2 против T3–4 (60,2 и 43,7% соответственно; $p = 0,052$) и наличии гер-

Таблица 3
Подгрупповой анализ: влияние различных факторов на достижение pCR

	Количество	Процент	HR	HR low	HR upper	p value
Операбельный	41 / 70	58,57	1,550	0,820	2,95	0,200
Местнораспространенный	40 / 84	47,62				
T1–2	50 / 83	60,24	1,950	1,030	3,72	0,052
T3–4	31 / 71	43,66				
N0	33 / 53	62,26	1,820	0,920	3,59	0,090
N+	48 / 101	47,52				
G1–2	27 / 54	50,00	0,852	0,439	1,65	0,736
G3	54 / 100	54,00				
Возраст ≤ 50	59 / 96	61,46	2,610	1,330	5,1	0,010
Возраст > 50 лет	22 / 58	37,93				
Ki-67 $\leq 60\%$	18 / 42	42,86	0,580	0,280	1,12	0,150
Ki-67 $> 60\%$	63 / 112	56,25				
BRCA1/2 wt	58 / 119	48,74	0,497	0,230	1,09	0,080
BRCA1/2 mut	23 / 35	65,70				

Таблица 4
Подгрупповой анализ: влияние различных факторов на достижение RCB 0–I

	Количество	Процент	HR	HR low	HR upper	p value
Операбельный	51 / 70	72,86	1,65	0,83	3,28	0,17
Местнораспространенный	52 / 84	61,90				
T1–2	63 / 83	75,90	2,41	1,23	4,86	0,02
T3–4	40 / 71	56,34				
N0	38 / 53	71,70	1,40	0,68	2,89	0,37
N+	65 / 101	64,36				
G1–2	34 / 54	62,96	0,76	0,38	1,53	0,48
G3	69 / 100	69,00				
Возраст ≤ 50	70 / 96	72,92	2,04	1,03	4,06	0,05
Возраст > 50 лет	33 / 58	56,90				
Ki-67 $\leq 60\%$	23 / 42	54,76	0,48	0,23	1,01	0,60
Ki-67 $> 60\%$	80 / 112	71,43				
BRCA1/2 wt	73 / 119	61,34	0,26	0,10	0,73	0,01
BRCA1/2 mut	30 / 35	85,70				

Таблица 5
Влияние дозоинтенсивности на частоту pCR

	Количество	Процент	HR	HR low	HR upper	p value
Дозоинтенсивность AC						
≥ 90%	60 / 114	52,60	1,11	0,53	2,316	0,852
< 90%	19 / 38	50,00				
Дозоинтенсивность паклитаксела						
≥ 90%	47 / 94	50,00				
< 90%	34 / 58	58,60	0,71	0,36	1,370	0,320
Дозоинтенсивность карбоплатина						
≥ 90%	45 / 88	51,14				
< 90%	36 / 64	56,25	0,81	0,43	1,550	0,622
≥ 80%	61 / 115	53,04	0,96	0,46	2,019	0,534
< 80%	20 / 37	54,05				

минальных мутаций в генах *BRCA1/2* по сравнению с их отсутствием (65,7 и 48,7%; $p = 0,080$). Отсутствие достоверности выявленных различий в данных подгруппах может быть обусловлено небольшой выборкой пациентов.

Факторами, достоверно ассоциированными с увеличением частоты RCB 0–I были: возраст ≤ 50 лет (72,9% против 56,9%; $p = 0,050$), T1–2 против T3–4 (75,9 и 56,3%; $p = 0,020$), наличие герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* (85,7% против 61,3%; $p = 0,010$).

Не выявлено влияния дозоинтенсивности химиопрепаратов на частоту достижения pCR (табл. 5).

Переносимость дозоуплотненных режимов НАХТ оценена у всех пациентов. На этапе ddAC наиболее частым видом токсичности была гематологическая: нейтропения I–II степени отмечена у 26 (16,9%) пациентов, III–IV степени – у 93 (60,4%), фебрильная нейтропения – в 2,6% (4/154) наблюдений. Нейтропения отмечалась в промежутках между курсами лечения и в большинстве случаев разрешалась к очередному циклу. Из негематологических видов токсичности превалировала тошнота I–II степени (70,1%, 108/154), рвота I–II степени (13,6%, 21/154), астения I–II степени (68,2%, 105/154). Кардиотоксичность после четырех курсов отмечена у 1 (0,6%) пациентки. На этапе 12PCb нейтропения I–II степени регистрировалась у 39 (25,3%) пациентов, III–IV степени – у 59 (38,3%), тромбоцитопения II степени – у 11 (7,1%), III степени – у 4 (2,6%), анемия I–II степени – у 64 (41,6%), III степени – у 4 (2,6%). Из негематологических нежелательных явлений значимым видом токсичности была полинейропатия I–II степени, выявленная у 74 (48%) пациентов.

Обсуждение

Данный анализ является наиболее крупным исследованием по изучению эффективности НАХТ по схеме 4 ddAC-12 PC при ТН РМЖ. Несмотря на значительную долю пациенток с местнораспространенным неоперабельным ТН РМЖ, результаты, полученные в нашей работе (частота pCR составила 53,3%), схожи с данными ранее опубликованных исследований, в которых применялась антрациклин-, таксан- и платиносодержащая терапия: 54,0% – в работе группы BMSO, 60,0% – в исследовании

CALGB 40603, 56,0% – в подгрупповом анализе BrighTNess, 51,2% – в группе контроля в исследовании KEYNOTE-522 [7, 14–16]. Однако провести не прямое сравнение невозможно ввиду значительных различий в характеристиках включенных пациентов: так, в нашем исследовании удельный вес пациенток с III стадией заболевания составил почти 60%, тогда как в вышеперечисленных исследованиях он был значительно ниже – 11,1–32,2% [14–16]. Известно, что распространенность опухолевого процесса обратно пропорционально влияет на эффективность терапии и частоту полных регрессий: в нашем исследовании частота pCR при местнораспространенном РМЖ составила 47,6%, при операбельном – 58,6%, в исследовании CALGB 40603 – 49,0% при III стадии и 57,0% – при II [19].

В нашем исследовании отмечена также более высокая частота выявления герминальных мутаций *BRCA1/2* – 21,4% по сравнению с 15,0–17,0% в других исследованиях [6, 7]. Наиболее часто выявляемой мутацией была *BRCA1 5382insC* – 63,64% от всех случаев. Проведение NGS позволило выявить еще 30% мутаций в генах *BRCA1/2*. Таким образом, учитывая высокую частоту редких мутаций *BRCA1/2* в российской популяции пациентов и потенциальную терапевтическую значимость этого маркера при резидуальной болезни [20], следует рассмотреть выполнение NGS всем пациенткам с ТН РМЖ.

Предикторами достижения RCB 0–I после завершения НАХТ в нашем исследовании стали возраст ≤ 50 лет, T1–2 и наличие герминальных мутаций в генах *BRCA1/2*. Частота RCB 0 и 0–I у пациенток с герминальными мутациями *BRCA1/2* составила 65,7 и 85,7% соответственно, что в очередной раз подчеркивает высокую чувствительность к химиотерапии в данной подгруппе.

Медиана дозоинтенсивности режима ddAC составила 97,67%, паклитаксела – 93,91%, карбоплатина – 91,67%. В этих пределах дозоинтенсивность не оказала существенного влияния на частоту достижения pCR, что, скорее всего, связано с общей высокой средней дозоинтенсивностью всех режимов НАХТ в нашем исследовании – около 90%. Несмотря на высокую частоту гематологической токсичности, характерную для дозоуплотненных режимов химиотерапии, она в основном наблюдалась в интервале между курсами и разрешалась к очередному введению препаратов. Необходимо отметить, что в целом лечение было безопасным: токсичность IV степени регистрировалась только в отношении нейтропении, а наши данные по переносимости полностью соотносятся с мировыми [15].

Выводы

Проведение дозоинтенсивной НАХТ ТН РМЖ с включением антрациклинов, паклитаксела и карбоплатина ассоциировано с высокой частотой полных патоморфологических регрессий и RCB 0–I как во всей популяции пациентов, так и у носителей герминальных мутаций *BRCA1/2*. Учитывая высокую частоту обнаружения редких мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции пациентов, следует выполнять NGS всем пациенткам с ТН РМЖ при отрицательных результатах ПЦР.

Список литературы / References

1. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 Sep 11; 98 (19): 10869–74. DOI: 10.1073/pnas.191367098. PMID: 11553815; PMCID: PMC58566.
2. Castrellon AB, Pihdorecky I, Valero V et al. The Role of Carboplatin in the Neoadjuvant Chemotherapy Treatment of Triple Negative Breast Cancer. *Oncol Rev*. 2017 Mar 17; 11 (1): 324. DOI: 10.4081/oncol.2017.324. PMID: 28382189; PMCID: PMC5365000.
3. Артамонова Е. В., Коваленко Е. И. Системное лечение рака молочной железы. (издание 2-е, исправленное и дополненное) М.: Ре Медиа, 2021. 128 с. Artamonova E. V., Kovalenko E. I. Systemic treatment of breast cancer. (2nd edition, revised and enlarged) M.: Re Media, 2021. 128 p.
4. Рак молочной железы: руководство для врачей. Под ред. Д. А. Рябчиковой, А. В. Петровского. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2023. 400 с. DOI: 10.33029/9704-7400-0-brc-2023-1-400. ISBN: 978-5-9704-7499-0. Breast Cancer: A Guide for Physicians. Ed. D. A. Ryabchikova, A. V. Petrovsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 400 p. DOI: 10.33029/9704-7400-0-brc-2023-1-400. ISBN: 978-5-9704-7499-0.
5. Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1; 33 (1): 13–21. DOI: 10.1200/jco.2014.57.0572. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25092775; PMCID: PMC4268249.
6. Loibl S, Weber KE, Timms KM et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol*. 2018 Dec 1; 29 (12): 2341–2347. DOI: 10.1093/annonc/mdy460. PMID: 30335131.
7. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Apr; 19 (4): 497–509. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29501363.
8. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018 Jul 1; 29 (7): 1497–1508. DOI: 10.1093/annonc/mdy127. PMID: 29873695.
9. Spring LM, Fell G, Arfe A et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020 Jun 15; 26 (12): 2838–2848. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32046998; PMCID: PMC7299787.
10. Simon R, Norton L. The Norton-Simon hypothesis: designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006 Aug; 3 (8): 406–7. DOI: 10.1038/npcn.2006.050. PMID: 16894366.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019 Apr 6; 393 (10179): 1440–1452. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33137-4. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30739743; PMCID: PMC6451189.
12. Blondeaux E, Lambertini M, Michelotti A, et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: 15-year results of the Phase 3 Mammella Inter-Gruppo (MIG)-1 study. *Br J Cancer*. 2020 May; 122 (11): 1611–1617. DOI: 10.1038/s41416-020-0816-8. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32231293; PMCID: PMC7251109.
13. Geyer CE, Sikov WM, Huober J et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2022 Apr; 33 (4): 384–394. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.01.009. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35093316.
14. Shepherd JH, Ballman K, Palley MC et al. CALGB40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy with or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20; 40 (12): 1323–1334. DOI: 10.1200/jco.21.01506. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35044810; PMCID: PMC9015203.
15. Fontaine C, Renard V, Van den Bulk H et al. Weekly carboplatin plus neoadjuvant anthracycline-taxane-based regimen in early triple-negative breast cancer: A prospective phase II trial by the Breast Cancer Task Force of the Belgian Society of Medical Oncology (BSMO). *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Aug; 176 (3): 607–615. DOI: 10.1007/s10549-019-05259-z. Epub 2019 May 8. PMID: 31069589.
16. Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al. KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27; 382 (9): 810–821. DOI: 10.1056/nejmoa1910549. PMID: 32101663.
17. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Oct 10; 396 (10257): 1090–1100. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32966830.
18. You C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, et al. I-SPY2 Trial Consortium; Boughey JC, Goetz MP, Hoskin T, Gould R, Valero V, Edge SB, Abraham JE, Bartlett JMS, Caldas C, Dunn J, Earl H, Hayward L, Hiller L, Provenzano E, Sammut SJ, Thomas JS, Cameron D, Graham A, Hall P, Mackintosh L, Fan F, Godwin AK, Schwensen K, Sharma P, DeMichele AM, Cole K, Pusztai L, Kim MO, van't Veer LJ, Esserman LJ, Symmans WF. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol*. 2022 Jan; 23 (1): 149–160. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00589-1. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34902335; PMCID: PMC9455620.
19. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1; 33 (1): 13–21. DOI: 10.1200/jco.2014.57.0572. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25092775; PMCID: PMC4268249.
20. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24; 384 (25): 2394–2405. DOI: 10.1056/nejmoa2105215. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34081848.

Статья поступила / Received 24.03.23

Получена после рецензирования / Revised 27.03.23

Принята в печать / Accepted 28.03.23

Сведения об авторах

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

Жуликов Ярослав Андреевич, ординатор отделения химиотерапии № 1¹. ORCID: 0000-0002-4108-439X

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением химиотерапии № 1¹, проф. кафедры онкологии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Хорошилов Максим Викторович, ординатор отделения химиотерапии № 1¹. ORCID: 0000-0002-3770-5173

Петровский Александр Валерьевич, к.м.н., врач-онколог, врач-хирург, зам. директора по образовательной деятельности, зав. хирургическим отделением № 15 (комбинированного лечения опухолей молочной железы) НИИ клинической онкологии¹, доцент кафедры онкологии лечебного факультета⁴. ORCID: 0000-0002-7514-280X

Денчик Данила Александрович, к.м.н., н.с. хирургического отделения № 15¹. ORCID: 0000-0003-2572-2547

Дружинина Диана Ильясовна, клинический ординатор онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1) НИИ клинической онкологии¹. ORCID: 0000-0003-3162-2964

Воротников Игорь Константинович, д.м.н., проф., в.н.с. хирургического отделения № 15¹. ORCID: 0000-0001-6699-0738

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

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

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

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Коваленко Е. И. E-mail: eikovalenko@mail.ru

About authors

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

Zhulikov Yaroslav A., resident of Dept of Chemotherapy No. 1¹. ORCID: 0000-0002-4108-439X

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy No. 1¹, professor at Dept of Oncology², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Khoroshilov Maxim V., resident of Dept of Chemotherapy No. 1¹. ORCID: 0000-0002-3770-5173

Petrovsky Alexander V., PhD Med, oncologist, surgeon, deputy director of educational activities, head of Surgical Dept No. 15 (combined treatment of breast tumors) of Research Institute of Clinical Oncology¹, associate professor at Dept of Oncology of Faculty of Medicine⁴. ORCID: 0000-0002-7514-280X

Denchik Danila A., PhD Med, researcher at Surgical Dept No. 15¹. ORCID: 0000-0003-2572-2547

Druzhinina Diana I., resident of Oncology Dept of Drug Methods of Treatment (Chemotherapy No. 1) of Research Institute of Clinical Oncology¹. ORCID: 0000-0003-3162-2964

Vorotnikov Igor K., DM Sci (habil.), professor, leading researcher at Surgical Dept No. 15¹. ORCID: 0000-0001-6699-0738

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

⁴First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

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

For citation: Kovalenko E. I., Zhulikov Ya. A., Artamonova E. V., Khoroshilov M. V., Petrovskiy A. V., Denchik D. A., Druzhinina D. I., Vorotnikov I. K. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy of operable and locally advanced inoperable triple negative breast cancer: First results of single-centre prospective trial. *Medical alphabet*. 2023; (10): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-11-17>.



Влияние гипофракционного режима адьювантной лучевой терапии на частоту осложнений у больных раком молочной железы с одномоментной реконструкцией синтетическими материалами

Е. В. Тимошкина¹, С. И. Ткачев¹, В. В. Глебовская¹, О. П. Трофимова^{1,2}, М. В. Черных^{1,3}, С. М. Иванов¹

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

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

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Гипофракционные режимы лучевой терапии при лечении больных раком молочной железы имеют значительное преимущество по сравнению с классическим фракционированием в силу меньшей длительности курса лучевого лечения при сохранении его противоопухолевой эффективности. Применение гипофракционных режимов у пациенток после одномоментной реконструктивно-пластической операции может быть ограничено риском большей частоты развития осложнений. Целью данной работы является оценка частоты возникновения осложнений со стороны реконструированной молочной железы после проведения гипофракционной лучевой терапии. В исследование были включены 100 больных раком молочной железы после выполненной одномоментно реконструктивно-пластической операции с применением синтетических материалов, которым был проведен адьювантный курс дистанционной лучевой терапии с разовой дозой 2,67 Гр до суммарной дозы 40,05 Гр. В рамках выполненного нами исследования частота развития капсулярной контрактуры составила 8%, инфекционных осложнений – 2,3%, возникновения протрузии – 4,6%. Общая частота выявленных осложнений составила 15%, что не превышает таковую при классическом режиме фракционирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, лучевая терапия, реконструктивно-пластическая операция, гипофракционирование, осложнения, капсулярная контрактура.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Impact of hypofractionated adjuvant radiotherapy on complication rate in breast cancer patients with implant-based immediate reconstruction

E. V. Timoshkina¹, S. I. Tkachev¹, V. V. Glebovskaya¹, O. P. Trofimova^{1,2}, M. V. Chernykh^{1,3}, S. M. Ivanov¹

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

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

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Hypofractionated radiotherapy in the treatment of breast cancer patients has a significant advantage over conventional fractionation due to the shorter duration of treatment course while maintaining its antitumor efficacy. Usage of hypofractionated regimens may be restricted in patients with immediate breast reconstruction because of higher rate of complications. The aim of this study is to evaluate the incidence of complications in the reconstructed breast after hypofractionated radiotherapy. The study involved 100 patients with breast cancer after immediate implant-based breast reconstruction who underwent an adjuvant course of external beam radiation therapy with a single dose of 2.67 Gy to a total dose of 40.05 Gy. In our study the incidence of capsular contracture is 8%, infectious complications – 2.3%, protrusion – 4.6%. The total incidence of complications is 15%, which does not exceed the incidence in conventional fractionation.

KEYWORDS: breast cancer, radiotherapy, reconstruction, hypofractionation, complications, capsular contracture.

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

Введение

Гипофракционные режимы лучевой терапии при комбинированном лечении больных раком молочной железы имеют значительное преимущество по сравнению с классическим фракционированием в силу меньшей

длительности курса лучевого лечения при сохранении его противоопухолевой эффективности. Равноценные показатели общей и безрецидивной выживаемости и частоты достижения локального контроля при использовании

гипофракционирования были наглядно продемонстрированы в серии исследований, в первую очередь START-A, который показал сопоставимую 10-летнюю частоту возникновения локальных рецидивов после применения гипофракционной схемы лучевой терапии по сравнению с классической [1, 2]. Также была продемонстрирована меньшая частота возникновения ранних лучевых повреждений – как в исследовании START-A, так и в исследовании START-B [1].

Благодаря обширной доказательной базе, касающейся вопросов эффективности и безопасности гипофракционных режимов лучевого лечения рака молочной железы, данный подход к проведению лучевой терапии стал стандартом в случае проведения адъювантного лечения после выполнения органосохраняющей операции, когда в облучаемый объем включена резецированная молочная железа, что нашло свое отражение в отечественных и зарубежных клинических руководствах [3, 4].

Пандемия COVID-19 потребовала пересмотра подходов к назначению и проведению лучевой терапии, в частности проведение длительного курса с применением классического фракционирования повышало риск заболевания пациента коронавирусом, соответственно следовало отдавать предпочтение гипофракционным режимом с меньшим количеством сеансов радиотерапии [5]. Для лечения больных раком молочной железы были предложены режимы, предусматривающие разовую дозу 2,67 Гр и курс длительностью 15 фракций в случае как органосохраняющей операции, так и после выполненной радикальной мастэктомии. Эти рекомендации, предложенные на время пандемии, основывались на крупных клинических исследованиях, таких как UK FAST и FAST FORWARD, и метаанализах.

Однако по-прежнему существует клиническая ситуация, для которой нет достаточной доказательной базы, подтверждающей безопасность гипофракционирования – необходимость проведения адъювантного лучевого лечения после выполненной одномоментной реконструкции молочной железы. Частота осложнений со стороны кожи и мягких тканей реконструированной молочной железы, согласно данным литературы, довольно высока и колеблется от 5 до 53 % [6]. Учитывая, что столь высокие цифры получены при использовании классического режима фракционирования, небезосновательным выглядит предположение, что применение большей разовой дозы может привести к дальнейшему увеличению частоты возникновения поздних лучевых повреждений со стороны реконструированной молочной железы. К сожалению, на данный момент не существует достаточного количества убедительных данных, позволяющих подтвердить или опровергнуть данное предположение.

Цель работы

Данное исследование носит нерандомизированный ретроспективный характер и представляет собственные обобщенные результаты применения в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина»

Минздрава России режима гипофракционирования с разовой дозой 2,67 Гр, 15 фракций, до суммарной дозы 40,05 Гр у больных раком молочной железы с одномоментной реконструкцией экспандером или постоянным имплантом с точки зрения развития осложнений со стороны реконструированной молочной железы.

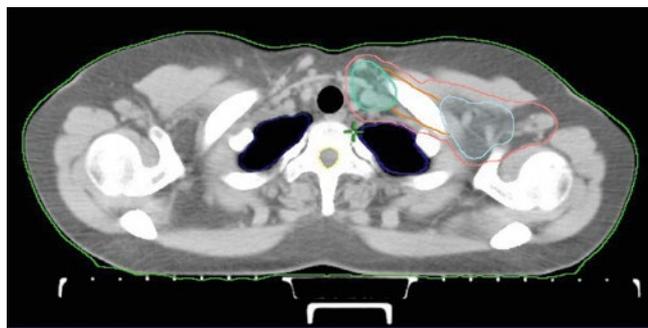
Пациенты и методы

В исследование были включены 100 больных раком молочной железы, которым с декабря 2020 по ноябрь 2021 года в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина был проведен адъювантный курс дистанционной лучевой терапии на ипсилатеральные половину передней грудной стенки с включением реконструированной молочной железы и зоны регионарного лимфооттока (шейно-надподключичные, аксиллярные лимфоузлы). Всем включенным в исследование пациенткам была проведена одномоментная реконструкция синтетическими материалами: 92 пациенткам была выполнена реконструкция экспандером, 8 – постоянным имплантом.

Возраст включенных в исследование пациенток составлял от 24 до 66 лет, медиана – 39 лет. В исследование были включены преимущественно пациентки с III А–С – стадиями заболевания ($n = 70$). Размер первичного опухолевого узла составил от 1,1 до 12,0 см, медиана 4,0 см. Чаще всего выполнялась радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц ($n = 42$); радикальная мастэктомия с сохранением кожи и грудных мышц была проведена у 40 пациенток, мастэктомия с сохранением кожи и биопсией сторожевых лимфоузлов – у 12, мастэктомия с биопсией сторожевых лимфоузлов – у 6. Неoadъювантная химиотерапия была проведена 68 пациенткам, 13 пациенткам – неoadъювантная гормонотерапия с последующей адъювантной химиотерапией, 10 пациенткам – адъювантная химиотерапия, 9 пациенткам проводилась только гормонотерапия.

Адъювантная дистанционная лучевая терапия была начата в срок от 1 до 9 месяцев (медиана 3 месяца) после выполнения хирургического этапа лечения. Топометрическая подготовка проводилась на компьютерном томографе GE LightSpeed RT16 с шагом 5 мм. На деку стола, идентичную таковой на линейном ускорителе, устанавливались фиксирующие приспособления – позиборд и подколенник. У пациенток с левосторонней локализацией опухоли предлучевая подготовка и дальнейшее лучевое лечение проводились на задержке дыхания под контролем системы RPM Respiratory Gating. Выбор облучаемых объемов и оконтуривание их, а также критических структур проводился в программе Eclipse в соответствии с атласом оконтуривания RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions и рекомендациями Ассоциации онкологов России (рис. 1 а, 1 б).

Лучевое лечение проводилось на линейном ускорителе с мультилепестковым коллиматором фотонами эмиссией 6 и 18 МэВ по методике 3D CRT. (рис. 2 а, 2 б). Симуляция лечебного плана и верификация положения пациента

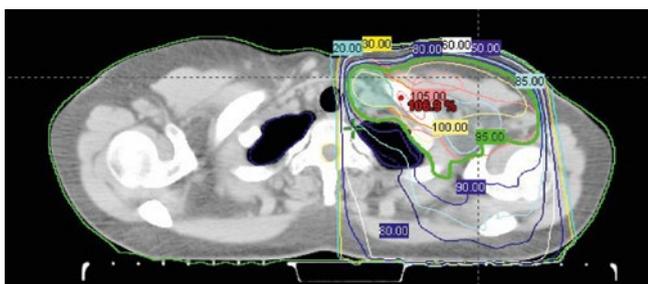


(а)

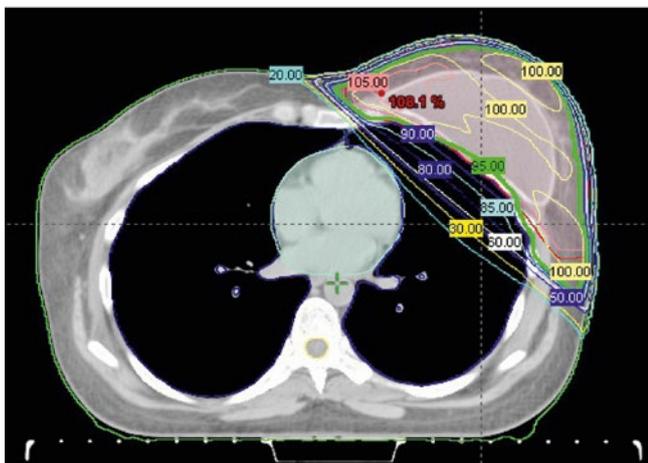


(б)

Рисунок 1. Пример оконтуривания: а) объема СТВ (зеленая и голубая линии) и РТВ (оранжевая линия) для зон регионарного лимфооттока; б) объема СТВ (розовая линия) и РТВ (красная линия) для реконструированной молочной железы.



(а)



(б)

Рисунок 2. Рассчитанное изодозное распределение: а) на уровне зоны регионарного лимфооттока; б) на уровне реконструированной молочной железы. Зеленой линии соответствует 95%-ная изодоза.

и облучаемого объема проводились перед первым сеансом лучевого лечения непосредственно на линейном ускорителе электронов с помощью компьютерной томографии в коническом пучке.

Результаты

В рамках данного исследования оценивалась частота осложнений, выявленная при обращении ко врачу в связи с появлением жалоб, при прохождении контрольного обследования согласно запланированным срокам, необходимостью выполнения второго этапа реконструктивно-пластической операции – замены экспандера на постоянный имплант, лоскут собственных тканей или их комбинацию.

Всего среди включенных в данное исследование 92 пациенток, которым была выполнена одномоментная реконструкция экспандером, II этап реконструктивно-пластической операции был выполнен у 71 (77%) пациентки. Срок от момента завершения лучевой терапии до выполнения II этапа реконструктивно-пластической операции составил от 2 до 15 месяцев, медиана 6 месяцев. У 61 (86%) пациентки осложнений со стороны реконструированной молочной железы не было выявлено, из них 52 (85%) пациенткам была произведена замена экспандера на имплант, 3 (5%) – на лоскут собственных тканей, 6 (10%) – на имплант в комбинации с торакодорсальным лоскутом.

У 10 (14%) пациенток были выявлены осложнения в срок от 2 до 8 месяцев после завершения лучевого лечения, медиана 6 месяцев. У 6 (8%) развилась капсулярная контрактура, в 4 случаях расцененная как капсулярная контрактура I степени, в 1 случае – II степени и в 1 случае – IV степени. В одном случае капсулярная контрактура I степени сопровождалась нарушением целостности экспандера, в связи с чем была выполнена повторная установка экспандера с дальнейшей отсроченной реконструкцией молочной железы лоскутом собственных тканей. Трем пациенткам была выполнена замена экспандера на имплант, 1 пациентке – на лоскут собственных тканей, 1 пациентке – на имплант в комбинации с лоскутом собственных тканей. У одной пациентки с капсулярной контрактурой IV степени было выполнено удаление экспандера без повторной реконструкции молочной железы.

У 4 (6%) пациенток развилась протрузия импланта, из них у 2 – на фоне выраженного инфекционного процесса в ложе экспандера, у 1 – через 3 недели после выполнения II этапа реконструктивно-пластической операции в связи с несостоятельностью швов. Двум пациенткам была выполнена замена экспандера на имплант в комбинации с лоскутом собственных тканей, 1 пациентке был повторно установлен экспандер. Одной пациентке было выполнено удаление экспандера без повторной реконструкции молочной железы (рис. 3).

Трем пациенткам на момент завершения исследования II этап реконструктивно-пластической операции не был выполнен в связи с появлением отдаленных метастазов: у 1 – в нерегионарные лимфоузлы, мягкие ткани, а также плеврит в срок 3,5 месяца после завершения лучевой терапии, у 2 – в головной мозг в срок 4 и 5 месяцев после завершения лучевой терапии.

Среди 5 пациенток, которым также не был выполнен II этап реконструктивно-пластической операции на момент завершения исследования, не было выявлено осложнений со стороны реконструированной молочной железы, согласно данным контрольного обследования, выполненного в срок от 2 до 9 месяцев после завершения лучевой терапии.

У 2 пациенток был выявлен метакхронный рак: в первом случае – рак щитовидной железы через 7 месяцев после завершения комплексного лечения; во втором случае – рак цервикального канала через месяц после завершения комплексного лечения. Обеим пациенткам был проведен II этап реконструктивно-пластической операции – замена экспандера на имплант в срок 3 и 7 месяцев соответственно после завершения лечения по поводу метакхронного рака.

13 пациенток выбыли из наблюдения.

Среди 8 пациенток, которым была выполнена реконструкция постоянным имплантом, у 1 (12,5%) пациентки через 9 месяцев после завершения лучевой терапии развилась капсулярная контрактура III–IV степени, потребовавшая хирургического лечения в объеме капсулотомии и замены импланта на имплант. Хотелось бы отметить, что у 1 пациентки в данной подгруппе замена экспандера на имплант была выполнена до начала лучевой терапии в связи с развитием инфекционного процесса в ложе экспандера и дальнейшей протрузии. Лучевая терапия у данной пациентки была начата через месяц после повторной операции, на момент завершения исследования у данной пациентки осложнения со стороны реконструированной молочной железы не были выявлены.

Таким образом, среди 87 оставшихся под динамическим наблюдением в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина пациенток, которым была выполнена одномоментная реконструктивно-пластическая операция с применением синтетических материалов и адьювантная лучевая терапия, общая частота осложнений со стороны реконструированной молочной железы составила 15%.

Обсуждение

Проведение адьювантной лучевой терапии после одномоментной реконструкции молочной железы может привести к увеличению частоты осложнений по сравнению с необлученной реконструированной молочной железой, и увеличение разовой дозы в рамках гипофракционного режима лучевой терапии потенциально может способствовать возникновению большей частоты осложнений, а также степени их выраженности [6–8]. В работе S. Y. Chung и соавт. было показано, что EQD2 выше 48,6 приводило к большему числу значимых постлучевых осложнений (9,5% по сравнению с 1,4% в подгруппе пациенток с EQD2 ниже 48,6 Гр) и риск возникновения возрастал с увеличением EQD2 на Гр (отношение рисков [ОР] = 1,58; 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 1,26–1,98; $p < 0,001$). Кроме того, в рамках данной работы была выявлена значимость данного фактора в контексте частоты осложнений именно после реконструкции синтетическими материалами (ОР = 1,58, 95% ДИ: 1,27–1,95; $p < 0,001$) [9]. Эти данные согласуются



Рисунок 3. Внешний вид пациентки М., у которой через 2 месяца после завершения лучевой терапии развилась протрузия экспандера. Было выполнено удаление экспандера без повторной реконструкции молочной железы.

с таковыми, приведенными в ряде более ранних исследований и метаанализов, согласно которым реконструкция синтетическими материалами связана с большей частотой осложнений по сравнению с реконструкцией лоскутом собственных тканей в период после завершения лучевой терапии [10–12]. Представленные в литературе данные значительно разнятся: частота осложнений со стороны кожи и мягких тканей реконструированной молочной железы колеблется от 5 до 53% [6]. Учитывая, что столь высокие цифры получены при использовании классического режима фракционирования, небезосновательным выглядит предположение, что применение большей разовой дозы может привести к дальнейшему увеличению частоты возникновения поздних лучевых повреждений со стороны реконструированной молочной железы. К сожалению, на данный момент не существует достаточного количества убедительных данных, позволяющих подтвердить или опровергнуть данное предположение. В. Chua в статье, посвященной выбору облучаемого объема и режима фракционирования в зависимости от объема оперативного вмешательства по поводу рака молочной железы, отмечает: «Так или иначе, нет достаточно качественных данных об эффектах со стороны здоровых тканей после гипофракционирования у пациенток [после выполненной реконструктивно-пластической операции на молочной железе]. Исследования START проводились до эры онкопластических операций, а в недавних рандомизированных исследованиях, касающихся гипофракционирования после выполнения радикальной мастэктомии, выполненная реконструкция молочной железы была критерием исключения. Таким образом, выбор режима фракционирования в случаях, когда была проведена реконструктивно-пластическая операция, на данный момент в первую очередь эмпирический» [13]. Отдельно хотелось бы отметить, что в крупном метаанализе, опубликованном в 2018 году, выполненная одномоментно реконструкция молочной железы расценивается как значимый фактор отказа от гипофракционирования ($p = 0,001$) [14].

Действительно, исследования влияния режимов гипофракционирования на частоту возникновения осложнений в указанной когорте больных раком молочной железы на данный момент немногочисленны и выполнены на небольших группах пациентов. Например, в исследование J. Chang *et al.* были включены 75 больных раком молочной железы, 50 из которых после установки экспандера был проведен курс адьювантной лучевой терапии по одному из режимов гипофракционирования: РОД 2,66 Гр, 16 фракций, СОД 42,56 Гр или 2,67 Гр, 15 фракций, СОД 40,05 Гр; оставшимся 25 пациенткам проводилась лучевая терапия с использованием классического фракционирования. Частота осложнений составила 14,3% в группе гипофракционирования и 38,5% в группе классического фракционирования ($p = 0,017$) [15].

В другое исследование II фазы были включены 67 больных раком молочной железы II–IIIА стадий, из которых у 41 (61%) пациентки была выполнена одномоментная реконструкция имплантом или экспандером (из них у 3 пациенток экспандер был удален до начала лучевой терапии по причине развития осложненного инфекционного процесса). В облучаемую область были включены передняя грудная стенка и зоны регионарного лимфооттока, РОД 3,33 Гр, 11 фракций, СОД 36,63 Гр. Медиана прослеженности составила 32 месяца. Частота удаления импланта составила 24% (9 из 38 пациенток), из них 1 случай удаления импланта связан с неудовлетворительным конечным эстетическим эффектом, а оставшиеся 8 – с развитием инфекционного процесса. Частота незапланированных хирургических коррекций – удаления некротизированного участка кожи, коррекции контралатеральной молочной железы из-за нарушения симметрии, ушивания послеоперационной раны в связи с незаживлением ее – составила 8% (3 из 38 пациенток). Таким образом, частота осложнений в этой группе составила 32%, что сопоставимо с таковой, получаемой в исследованиях, в которых применялся режим классического фракционирования [16].

Для дальнейшей оценки возможностей применения гипофракционирования после одномоментной реконструкции молочной железы запланировано исследование III фазы, получившее название SHARM, – планируется выполнить сравнение гипофракционированного режима с СОД 42,56 Гр за 16 фракций и классического режима фракционирования с точки зрения частоты и выраженности ранних и поздних лучевых повреждений. Включение пациенток в это исследование проводится с начала 2018 года, публикация промежуточных результатов по первичной конечной точке (частота осложнений со стороны реконструированной молочной железы) планируется в 2023 году, окончание – в 2035-м [17].

Помимо этого, начат набор больных в исследование FABREC, в рамках которого предполагается сравнение классического фракционирования со следующим режимом: РОД 2,66 Гр, 16 фракций на переднюю грудную стенку до СОД 42,56 Гр и РОД 2,66 Гр, 15 фракций на зону регионарного лимфооттока, СОД 39,9 Гр. Планируется оценить как онкологические, так и косметические результаты проведенного лечения. Включение больных в исследование также начато в апреле 2018 года, промежуточные результаты планировалось получить в декабре 2022 года, окончание исследования запланировано на 2030 год [18].

Наконец, нельзя не отметить попытки внедрения гипофракционных режимов для облучения реконструированной молочной железы при использовании томотерапии. В работе R. Orecchia и соавт. 120 больным II–III стадии, которым была выполнена одномоментная реконструкция имплантом, проводилась лучевая терапия на переднюю грудную стенку и зоны регионарного лимфооттока с РОД 2,67 Гр, 15 фракций, по методике IMRT. Частота лучевых повреждений II степени составила 36,7%; у 28,3% развился отек II степени, у 11,7% – лучевое повреждение кожи II степени. Сухая эритема (лучевое повреждение I степени) развилась у 75,0%, десквамация – у 9,2%. Наконец, у 2,4% пациенток был выявлен фиброз кожи и мягких тканей [19].

Капсулярная контрактура

Согласно определению M. Eisenmann-Klein (1999), под фиброзной капсулярной контрактурой понимают сокращение, уплотнение и утолщение фиброзной ткани капсулы, в результате чего происходят сдавление ею эндопротеза, а также уплотнение и деформация молочных желез. Капсулярная контрактура развивается в результате избыточной фибротической реакции на инородное тело, коим и является экспандер или имплант. Капсулярная контрактура является самым частым осложнением после реконструкции молочной железы, составляя 19–25% всех осложнений, и после аугментации молочных желез, составляя 5–19% всех осложнений [20].

Проведение лучевого лечения рассматривается как значимый фактор риска развития капсулярной контрактуры – согласно данным литературы, частота возникновения рассматриваемого осложнения после проведенной лучевой терапии составляет от 17 до 68% [21]. По данным Е. В. Тимошкиной и соавт., частота развития капсулярной контрактуры I–III степени после завершения комплексного лечения рака молочной железы, включавшего одномоментную реконструкцию синтетическими материалами, составила 13% [22]. В рамках метаанализа, проведенного В. El-Sabawi и соавт. на основе 15 исследований, была выявлена частота капсулярной контрактуры III–IV степени по Беккеру от 12,5 до 53,3% [11]. В наблюдении R. Wagner и соавт. у 127 пациенток после одномоментной билатеральной реконструкции молочных желез и конформной лучевой терапии в СД 50 Гр осложнения преимущественно наблюдались со стороны реконструированной молочной железы, подвергнутой лучевому воздействию. Осложнения не были отмечены у 43,9% пациенток, осложнения I степени – у 30,9%, II степени – у 9,8%, III степени – у 5,7%, IV степени – у 9,8%. В контрольной группе, за которую были приняты необлученные реконструированные молочные железы у тех же пациенток, частота осложнений III–IV степени составила всего 1,6%. [23] Наконец, в работе С. Yan и соавт. из 52 пациенток с двухэтапной реконструкцией у 42 лучевая терапия была проведена после установки экспандера и у 11 – после установки постоянного импланта. Частота серьезных осложнений, потребовавших повторной операции, составила 27 и 0% соответственно ($p = 0,05$), но при этом не было выявлено достоверного различия в частоте развития незначительных осложнений ($p = 0,50$). Частота развития такого серьезного осложнения, как капсулярная контрактура III–IV степени, после проведения лучевой терапии встречалась в 27% случаев

среди пациенток, которым была выполнена реконструкция экспандером, и в 36% случаев – среди пациенток, которым была выполнена реконструкция постоянным имплантом. [24]

В 2009 году были опубликованы результаты исследования, включившего 178 пациенток после одномоментной реконструкции молочной железы, которым лучевая терапия проводилась в гипофракционном режиме до СД 40,05 Гр за 15 фракций в течение 3 недель. Медиана прослеженности составила 51 месяц. Среди пациенток, которым проводилась лучевая терапия ($n = 41$), было выявлено 8 случаев капсулярной контрактуры значительной степени, потребовавшей хирургического вмешательства; общий показатель составил 19,5%, с частотой 0, 5, 5, 21, 30 и 30% на 1-м, 2-м, 3-м, 4-м, 5-м и 6-м годах наблюдения соответственно. В группе пациенток, которым не проводилась лучевая терапия, случаев капсулярной контрактуры значительной степени не было выявлено [21].

В рамках выполненного нами исследования частота капсулярной контрактуры составила 8%, что значительно меньше таковой в доступных на данный момент данных литературы при использовании режима классического фракционирования. Хотелось бы особо отметить, что среди всех включенных в исследование пациенток, оставшихся под наблюдением ($n = 87$), частота капсулярной контрактуры I степени составила 5%, II степени – 1% и IV степени – 2%, что также значительно ниже частоты, приведенной в литературе.

Инфекционные осложнения и протрузии импланта

Частота инфекционных осложнений после выполнения реконструктивно-пластических операций составляет, по данным литературы, от 1 до 43% [25]. В упоминаемом ранее метаанализе, проведенном В. El-Sabawi и соавт., частота инфекционных осложнений варьировала от 4,8 до 27,0% [11]. В наблюдении М. Ogita и соавт. частота инфекционных осложнений после дистанционной лучевой терапии в суммарной дозе 50 Гр составила 11,1%, 5-летняя кумулятивная частота – 12,2% [26]. При микробиологическом анализе выявляется преимущественно грамположительная флора, наиболее распространенные инфекционные агенты – *Staphylococcus* spp. (чаще всего *S. aureus* и *S. epidermidis*), *Pseudomonas* spp., *Streptococcus* spp. [25, 28]. Среди факторов риска выделяют связанные с пациенткой (возраст, курение, сопутствующие заболевания) и связанные с противоопухолевым лечением (выполнение аксиллярной лимфаденэктомии, проведение химиотерапии и лучевой терапии) [23]. Риск возникновения инфекционного осложнения после проведения лучевой терапии выше в 4,88 раза по сравнению с необлученной реконструированной молочной железой [27]. В работе Е.А. Krueger и соавт. частота инфекционных осложнений среди пациенток, которым проводилась лучевая терапия, составила 37%, среди пациенток, которым лучевая терапия не проводилась, – 19% [28]. Аналогичные результаты получены S. M. Elswick и соавт.: 18,5% – после проведения лучевой терапии и 7,7% – без лучевой терапии [29]. Кроме того, лучевая терапия ассоциирована с более поздним развитием инфекционного процесса, является фактором риска рецидивирующего течения и развития инфекционного процесса, требующего назначения антибиотикотерапии [30]. Сложность лечения инфекционных осложнений у пациенток после реконструктивно-пластических операций с применением синтетических материалов обусловлена биопленкой, которая

формируется осевшими на поверхность бактериями. Биопленка является сложной структурой, включающей не только собственно бактериальные клетки, но и продуцируемое ими внеклеточное полимерное вещество, которое обеспечивает закрепление на поверхности и антибиотикорезистентность [31, 32]. Возникающий хронический воспалительный процесс приводит к активации фибробластов, что потенциально способно привести к развитию капсулярной контрактуры; показано, что образование биопленки повышает риск образования капсулярной контрактуры в 4 раза [33]. В исследованиях на животных моделях было показано, что в случае контаминации *Staphylococcus epidermidis* чаще выявлялась контрактура III–IV степени, при контаминации *Staphylococcus aureus* – контрактура III степени [33, 34].

Еще одним возможным осложнением, связанным с инфекционным процессом, является протрузия импланта. Хотя данное осложнение встречается редко – согласно данным литературы, частота не превышает 2%, оно является довольно грозным, так как приводит к формированию рубцовой ткани и требует повторного хирургического вмешательства, направленного на удаление импланта или его замену [35]. Именно воспалительные изменения в области послеоперационного шва являются основной причиной развития протрузии в раннем послеоперационном периоде [36]. Лучевая терапия также является значимым фактором развития протрузии – так, в исследовании J. A. Ascherman и соавт. частота протрузий у пациенток, которым лучевая терапия не проводилась, составляет 0,0%, после проведения лучевой терапии – 14,8% [37]. S. M. Elswick и соавт. в рамках своей работы получили частоту протрузий 1,9% после проведения дистанционной лучевой терапии до суммарной дозы 50 Гр и 0,0% без проведения лучевой терапии [29].

В рамках выполненного нами исследования частота инфекционных осложнений составила 2,3%, частота протрузий – 4,6%, из них в 2 случаях причиной развития послужил воспалительный процесс в ложе установленного экспандера, в 2 случаях – несостоятельность послеоперационного рубца. Данные осложнения в рамках нашего исследования оказались редкими, и их частота также не превышает таковую, представленную в литературе.

Заключение

Таким образом, в рамках нашего исследования общая частота осложнений со стороны реконструированной с применением синтетических материалов молочной железы после проведения адьювантного гипофракционного курса дистанционной лучевой терапии составила 15%, что не превышает таковую при использовании классического фракционирования. Полученные данные позволяют предположить, что широкое внедрение гипофракционных режимов лучевой терапии не приведет к увеличению частоты осложнений со стороны реконструированной молочной железы. Для подтверждения этой точки зрения необходимо проведение дальнейших исследований, в том числе рандомизированных.

Список литературы / References

1. Joanne SHaviland, J Roger Owen, John A Dewar et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013 Oct; 14 (11): 1086–1094. DOI: 10.1016/s1470–2045(13)70386–3.

2. Афонин Г. В., Рагулин Ю. А., Гулидов И. А. Ускоренные режимы адьювантной лучевой терапии в лечении рака молочной железы. Исследования и практика в медицине 2018, т. 4, № 3, с. 66–74. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-6.
- Afonin G. V., Ragulin Yu. A., Gulidov I. A. Accelerated regimens of adjuvant radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Research and practice in medicine* 2018, v. 4, No. 3, p. 66–74. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-6.
3. NCCN Guideline for breast cancer. Version 02.2022. USA National Comprehensive Cancer Network Inc., 2022.
4. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. 2021. Ассоциация онкологов России. *Mammary cancer. Clinical guidelines*. 2021. Association of Oncologists of Russia.
5. Richard Simcock, Yams Vengaloor Thomas, Christopher Estes Mercy et al. COVID-19: Global Radiation Oncology's Targeted Response for Pandemic Preparedness. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020 Mar 24; 22: 55–68. DOI: 10.1016/j.ctro.2020.03.009.
6. Bassim El-Sabawi, Joseph N. Carey, Thomas M. Hagopian et al. Radiation and breast reconstruction: Algorithmic approach and evidence-based outcomes. *J Surg Oncol*. 2016. V. 113 (8). P. 906–912. DOI: 10.1002/jso.24143.
7. Christante D., Pommier S. J., Diggs B. S. et al. Using complications associated with postmastectomy radiation and immediate breast reconstruction to improve surgical decision-making. *Arch. Surg.* 145: 873–878, 2010. DOI: 10.1001/archsurg.2010.170.
8. Benediktsson K, Perbeck L. Capsular contracture around saline-filled and textured subcutaneously placed implants in irradiated and non-irradiated breast cancer patients: five years of monitoring of a prospective trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59: 27–34. DOI: 10.1016/j.bjps.2005.08.005.
9. Seung Yeun Chung, Jee Suk Chang, Kyung Hwan Shin et al. Impact of radiation dose on complications among women with breast cancer who underwent breast reconstruction and post-mastectomy radiotherapy: A multi-institutional validation study. *Breast*. 2021 Apr; 56: 7–13. DOI: 10.1016/j.breast.2021.01.003.
10. B. El-Sabawi, M. Sosin, J. N. Carey, M. Y. Nahabedian, K. M. Patel. Breast reconstruction and adjuvant therapy: A systematic review of surgical outcomes. *J Surg Oncol*, 2015, V. 112 (5). P. 458–464. DOI: 10.1002/jso.24028.
11. B. El-Sabawi, Joseph N. Carey, Thomas M. Hagopian et al. Radiation and breast reconstruction: Algorithmic approach and evidence-based outcomes. *J Surg Oncol*, 2016, V. 113 (8). P. 906–912. DOI: 10.1002/jso.24143.
12. Reshma Jagsi, Adeyiza O. Momoh, Ji Qi et al. Impact of Radiotherapy on Complications and Patient-Reported Outcomes After Breast Reconstruction. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Feb; 110 (2): 157–165. DOI: 10.1093/jnci/djx148.
13. Boon H Chua. Individualised target volume selection and dose prescription after conservative surgery, mastectomy and reconstruction. *The Breast*, 2019, 48, S69–S75. DOI: 10.1016/S0960-9776(19)31128-2.
14. Sriram Venigalla, David M. Guttman, Varsha Jain et al. Trends and Patterns of Utilization of Hypofractionated Post-Mastectomy Radiotherapy: A National Cancer Database Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018 Oct; 18 (5): e899–e908. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.02.009.
15. Jee Suk Chang, Seung Yong Song, Joo Hyun Oh et al. Influence of Radiation Dose to Reconstructed Breast Following Mastectomy on Complication in Breast Cancer Patients Undergoing Two-Stage Prosthetic Breast Reconstruction. *Front Oncol*. 2019; 9: 243. DOI: 10.3389/fonc.2019.00243.
16. Alif J. Khan, Matthew M. Poppe, Sharad Goyal et al. Hypofractionated Postmastectomy Radiation Therapy Is Safe and Effective: First Results from a Prospective Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017. V. 35 (18), P. 2037–2043. DOI: 10.1200/jco.2016.70.7158.
17. Hypofractionated radiation therapy after mastectomy in preventing recurrence in patients with stage III-IV breast cancer. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03414970>. NLM identifier: NCT03414970.
18. Study of radiation Fractionation on patient outcomes After Breast REConstruction (FABREC) for invasive breast carcinoma. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03422003>. NLM identifier: NCT03422003.
19. Orecchia R., Rojas D. P., Cattani F., et al. Hypofractionated postmastectomy radiotherapy with helical tomotherapy in patients with immediate breast reconstruction: Dosimetric results and acute/intermediate toxicity evaluation. *Medical Oncology*, (2018), 35 (3). DOI: 10.1007/s12032-018-1095-6.
20. Yara Bachour. Capsular Contracture in Breast Implant Surgery: Where Are We Now and Where Are We Going? *Aesthetic Plast Surg* 2021 Jun; 45 (3): 1328–1337. DOI: 10.1007/s00266-021-02141-6.
21. Whitfield G. A., Horan C., Irwin M. S., Malata C. M., Wishart G. C., & Wilson C. B. Incidence of severe capsular contracture following implant-based immediate breast reconstruction with or without postoperative chest wall radiotherapy using 40 Gray in 15 fractions. *Radiotherapy and Oncology*, 2009, 90 (1), 141–147. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.09.023.
22. E. V. Тимошкина, С. И. Ткачев, А. В. Назаренко и соавт. Результаты комплексного лечения больших раком молочной железы, включающего реконструктивно-пластическую операцию с применением синтетических материалов, химиотерапию и конформную лучевую терапию. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2018, N5 (63) С. 19–25. DOI: 0.12737/article_5bc8965ecf7302.64445070. E. V. Timoshkina, S. I. Tkachev, A. V. Nazarenko et al. The results of complex treatment of patients with breast cancer, including reconstructive plastic surgery using synthetic materials, chemotherapy and conformal radiation therapy. *Medical radiology and radiation safety*. 2018, No. 5 (63) С. 19–25. DOI: 0.12737/article_5bc8965ecf7302.64445070.
23. Paul J. Chuba, William A. Stefani, Carrie Dul et al. Radiation and Depression associated with complications of tissue expander reconstruction. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Aug; 164 (3): 641–647. DOI: 10.1007/s10549-017-4277-6.
24. C. Yan, J.P. Fischer, G.M. Freedman, M.N. Basta, S.J. Kovach, J.M. Serletti, L. Lin, L.C. Wu. The Timing of Breast Irradiation in Two-Stage Expander/Implant Breast Reconstruction. *Breast J*. 2016. V. 22 (3). P. 322–329. DOI: 10.1111/tbj.12572.
25. Banuelos J., Abu-Ghname A., Asaad M., Vyas K., Rizwan M. S., & Sharaf B. (2019). Microbiology of Implant-Based Breast Reconstruction Infections. *Annals of Plastic Surgery*, 1. DOI: 10.1097/sap.0000000000001974.
26. Ogita M., Nagura N., Kawamori J., In R., Yoshida A., Yamauchi H., ... Sekiguchi K. (2017). Risk factors for complications among breast cancer patients treated with post-mastectomy radiotherapy and immediate tissue-expander/permanent implant reconstruction: A retrospective cohort study. *Breast Cancer*, 25 (2), 167–175. DOI: 10.1007/s12282-017-0808-6.
27. Nahabedian MY, Tsangaris T, Momen B, Manson PN. Infectious complications following breast reconstruction with expanders and implants. *Plast Reconstr Surg*. 2003; 112 (2): 467–476. DOI: 10.1097/01.PRS.0000070727.02992.54.
28. Krueger E. A., Wilkins E. G., Stawderman M., Cederna P., Goldfarb S., Vicini F. A., Pierce L. J. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2001, 49 (3), 713–721. DOI: 10.1016/S0360-3016(00)01402-4.
29. Elswick S.M., Harless C. A., Bishop et al. (2018). Prepectoral Implant-Based Breast Reconstruction with Postmastectomy Radiation Therapy. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 142 (1), 1–12. DOI: 10.1097/prs.0000000000004453.
30. Sbitany H., et al. Immediate Implant-Based Breast Reconstruction following Total Skin-Sparing Mastectomy. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2014, 134 (3), 396–404. DOI: 10.1097/prs.0000000000000466.
31. Dragana Ajdic et al. The Relationship of Bacterial Biofilms and Capsular Contracture in Breast Implants. *Aesthet Surg J*. 2016 Mar; 36 (3): 297–309. DOI: 10.1093/asj/sjv177.
32. Constantine R. S. et al. The Ever-Changing Role of Biofilms in Plastic Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2014, 133 (6), 865e–872e. DOI: 10.1097/prs.0000000000000213.
33. Tamboto H, Vickery K, Deva AK. Subclinical (biofilm) infection causes capsular contracture in a porcine model following augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 126(3): 835–842. DOI: 10.1097/prs.0b013e3181e3b456.
34. Kossovsky N, Heggors JP, Parsons RW, Robson MC. Acceleration of capsule formation around silicone implants by infection in a guinea pig model. *Plast Reconstr Surg*. 1984; 73(1): 91–98. DOI: 10.1097/00006534-198401000-00021.
35. Fodor L., Ramon Y., Ullmann Y., Eldor L., & Peled I. J. (2003). Fate of Exposed Breast Implants in Augmentation Mammoplasty. *Annals of Plastic Surgery*, 50 (5), 447–449. DOI: 10.1097/01.sap.0000044251.40733.2b.
36. Власова М. Ю., Зикиряходжаев А. Д., Решетов И. В. и др. Осложнения после одномоментной прелепекторальной реконструкции имплантатами с полиуретановым покрытием при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020; 16 (4): 12–20. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-20. Vlasova M. Yu., Zikiyakhodzhaev A. D., Reshetov I. V. Complications after one-stage prepectoral reconstruction with polyurethane-coated implants in breast cancer. *Tumors of the female reproductive system* 2020; 16 (4): 12–20. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-20.
37. Ascherman J. A., Hanasono M. M., Newman M. L., & Hughes D. B. (2006). Implant Reconstruction in Breast Cancer Patients Treated with Radiation Therapy. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117 (2), 359–365. DOI: 10.1097/01.prs.0000201478.64877.87.

Статья поступила / Received 27.09.22

Получена после рецензирования / Revised 16.01.23

Принята в печать / Accepted 20.01.23

Сведения об авторах

Тимошкина Екатерина Валерьевна, к.м.н., врач-радиотерапевт¹.
E-mail: doctoretim@gmail.com. ORCID: 00-0002-2216-2807

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник¹.
E-mail: sitkachev@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8965-8172

Глебовская Валерия Владимировна, д.м.н., старший научный сотрудник¹.
E-mail: oncovalery@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8062-570X

Трофимова Оксана Петровна, д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник^{1,2}.
E-mail: Dr.trofimova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7204-370X

Черных Марина Васильевна, к.м.н., доцент, зам. директора по лечебной работе НИИ КиЭР¹, зав. отделением радиотерапии³. E-mail: dr.chernich@mail.ru

Иванов Станислав Михайлович, к.м.н., старший научный сотрудник¹.
E-mail: rad.ivanov@yahoo.com

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

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

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Тимошкина Екатерина Валерьевна.
E-mail: doctoretim@gmail.com

Для цитирования: Тимошкина Е. В., Ткачев С. И., Глебовская В. В., Трофимова О. П., Черных М. В., Иванов С. М. Влияние гипофракционного режима адьювантной лучевой терапии на частоту осложнений у больных раком молочной железы с одномоментной реконструкцией синтетическими материалами. *Медицинский алфавит*. 2023; (10): 18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-18-24>.

About authors

Timoshkina Ekaterina V., PhD Med., radiotherapist¹. E-mail: doctoretim@gmail.com. ORCID: 00-0002-2216-2807

Tkachev Sergey I., DM Sci (habil.), professor, leading researcher¹.
E-mail: sitkachev@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8965-8172

Glebovskaia Valeria V., DM Sci (habil.), senior researcher¹.
E-mail: oncovalery@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8062-570X

Trofimova Oksana P., DM Sci (habil.), professor, leading researcher^{1,2}.
E-mail: Dr.trofimova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7204-370X

Chernykh Marina V., PhD Med, associate professor, deputy director for Medical Work, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology¹, head of the Dept of Radiotherapy³. E-mail: dr.chernich@mail.ru

Ivanov Stanislav M., PhD Med, senior researcher¹. E-mail: rad.ivanov@yahoo.com

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

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

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Timoshkina Ekaterina V. E-mail: doctoretim@gmail.com

For citation: Timoshkina E. V., Tkachev S. I., Glebovskaia V. V., Trofimova O. P., Chernykh M. V., Ivanov S. M. Impact of hypofractionated adjuvant radiotherapy on complication rate in breast cancer patients with implant-based immediate reconstruction *Medical alphabet*. 2023; (10): 18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-18-24>.



Дифференциальные возможности определения молекулярных маркеров в маточном аспирате при эндометриальном и неэндометриальном раке тела матки

Н. В. Коваленко¹, А. Ю. Максимов², Е. В. Вереникина², А. А. Демидова³

¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград

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

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить диагностическую информативность определения концентрации маркера пролиферации MCM5 в маточном аспирате для выявления рака тела матки и дифференциального выделения группы риска больных с подозрением на неэндометриодный рак эндометрия.

Материалы и методы. Обследованы 104 пациентки с диагнозом РТМ и 32 здоровые пациентки контрольной группы. По гистологическому типу у 79 (76%) пациенток выявлен эндометриальный рак, у 16 (15%) – серозный и у 9 (9%) – светлоклеточный рак. Аспирационный биоптат эндометрия получали при пайпель-биопсии с использованием двухканального катетера Pipelle. Определение концентрации MCM5 в клеточном гомогенате маточного аспирата осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специфических тест-систем MCM5 ELISA.

Результаты. Установлено, что при превышении концентрации MCM5 в маточном аспирате выше 11,38 пг/мл выявление РТМ ранних стадий возможно с диагностической чувствительностью 96,12% и специфичностью 78,79%. При превышении концентрации MCM5 в маточном аспирате выше 56,9 пг/мл относительный риск выявления редких форм РТМ повышается ($p < 0,0001$) в 59,7 раза.

Вывод. Определение концентрации белка семейства минихромосомной защиты MCM5 в аспирате полости матки информативно для раннего выявления РТМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндометриальная аденокарцинома, серозный рак тела матки, светлоклеточный рак тела матки, аспират полости матки, дифференциальная диагностика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differential possibilities of determination of molecular markers in uterine aspirate in endometrial and non-endometrial cancer of uterine body

N. V. Kovalenko¹, A. Yu. Maksimov², E. V. Verenikina², A. A. Demidova³

¹Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia

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

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY

Objective. To evaluate the diagnostic informativeness of determining the concentration of the MCM5 proliferation marker in the uterine aspirate for the detection of uterine body cancer (UBC) and the differential identification of the risk group for patients with suspected non-endometrioid endometrial cancer.

Materials and methods. 104 patients diagnosed with UBC and 32 healthy patients of the control group were examined. According to the histological type, 79 (76%) patients had endometrial cancer, 16 (15%) had serous and 9 (9%) clear cell cancer. Endometrial aspiration biopsy was obtained by Pipelle biopsy using a two-channel Pipelle catheter. Direct quantitative determination of the concentration of MCM5 in the uterine aspirate cell homogenate was carried out by enzyme-linked immunosorbent assay using specific MCM5 ELISA test systems.

Results. It was found that when the concentration of MCM5 in the uterine aspirate exceeds 11.38 pg/ml, the detection of early-stage UBC is possible with a diagnostic sensitivity of 96.12% and a specificity of 78.79%. When the concentration of MCM5 in the uterine aspirate exceeds 56.9 pg/ml, the relative risk of detecting rare forms of UBC increases ($p < 0.0001$) by 59.7 times.

Conclusions. Determination of the concentration of the protein of the minichromosomal protection family MCM5 in the aspirate of the uterine cavity is informative for the early detection of UBC.

KEYWORDS: endometrial adenocarcinoma, serous uterine body cancer, clear cell uterine body cancer, uterine cavity aspirate, differential diagnosis.

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

В последнее десятилетие наблюдается рост заболеваемости раком тела матки (РТМ) более чем на 20 тысяч новых случаев в год [1], что, вероятно, связано со старением населения и увеличением распространенности ожирения в развитых странах мира как фактора риска рака эндометрия [2]. Эндометриальная карцинома (ЭК) является наиболее распространенным гистологическим подтипом РТМ, на который приходится 85–90% случаев [3], и, как правило, течение ЭК ассоциируется с более низким риском прогрессирования и благоприятным прогнозом [3]. Среди неэндометриодной карциномы эндометрия чаще встречаются серозный рак (СР),

на долю которого приходится около 10% всех случаев рака эндометрия, а также недифференцированный (5%) и светлоклеточный (2–4%) рак (СКР) [4]. Больные с неэндометриодным РТМ, по сравнению с ЭК, находятся в группе повышенного риска рецидива и в целом имеют худший прогноз [4]. Важно отметить, что рост заболеваемости редкими формами РТМ, а также тот факт, что он является причиной 40% общего числа смертей, связанных с раком эндометрия [5], привели к повышению значимости изучения биологических, диагностических и клинических особенностей неэндометриодного рака. На ранней стадии заболевания (даже в случае

ограниченной инвазии миометрия) у пациентов с СР и СКР чаще выявляют инвазию в лимфатические сосуды, поражение лимфоузлов, брюшины, что приводит к увеличению риска смерти в 2,5 раза [5]. На современном этапе тестируется все большее число молекулярных маркеров, которые позволили бы своевременно на ранних стадиях выявить РТМ и провести начальную дифференциальную диагностику эндометриального и неэндометриального гистотипа [6]. В этом направлении перспективным видится использование онкомаркеров пролиферации и, как биологической среды, аспирационного биоптата эндометрия. Аспирационная биопсия эндометрия по Пайпелло относится к амбулаторным, малоинвазивным, быстрым по реализации и неболезненным для пациенток манипуляциям. При этом в аспирате полости матки попадают эпителиальные клетки эндометрия, что является прямой биологической средой для выявления злокачественных заболеваний [7]. Перспективным маркером пролиферации опухолевых клеток может выступать белок семейства минихромосомной защиты MCM5, который регулирует репликацию ДНК и активно экспрессируется в раковых клетках [8]. Его высокий диагностический потенциал был отмечен для злокачественных заболеваний разных локализаций [9–11], но не изучен при РТМ.

В связи с вышеизложенным **целью работы** явилось оценить диагностическую информативность определения концентрации маркера пролиферации MCM5 в маточном аспирате для выявления рака тела матки и дифференциального выделения группы риска больных с подозрением на неэндометриальный рак эндометрия.

Материалы и методы

Обследованы 104 пациентки с диагнозом РТМ и 32 здоровые пациентки контрольной группы. Критерием для включения пациенток в клиническую группу был диагноз «рак тела матки» в соответствии с кодом C54 по МКБ-10, выставленный при гистологическом исследовании соскоба эндометрия после гистероскопии с раздельным выскабливанием полости и шейки матки.

Критерии исключения: злокачественные опухолевые заболевания иной локализации, терапия женскими половыми гормонами и (или) противоопухолевыми препаратами перед забором биологического материала. Все пациентки получили разъяснение о ходе проведения исследования и давали добровольное информированное согласие. Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России получено разрешение для проведения работы.

Средний возраст пациенток клинической группы с диагнозом РТМ имел величину $63,7 \pm 2,1$ года и варьировал в диапазоне от 53 до 76 лет. Возрастные параметры обследуемых здоровых женщин контрольной группы не отличались ($p > 0,05$) от клинической группы: средний возраст $60,3 \pm 1,5$ года, пределы колебания – от 51 до 73 лет. По гистологическому типу у 79 (76%) пациенток выявлен ЭК, у 16 (15%) – серозный и у 9 (9%) – светлоклеточный рак. Среди 79 больных с ЭК I стадия диагностирована у 53 (67%), II стадия – у 26 (33%). Все пациентки с СР и СКР имели II стадию. Результаты дооперационного гистологического исследования соскобов эндометрия и опухолевых образцов, полученных при операции, совпадали.

Аспирационный биоптат эндометрия получали при пайпель-биопсии с использованием двухканального катетера Pipelle. На катетере имелись два боковых отверстия, к которым присоединяли два шприца. Один шприц, предварительно заполненный стерильным физиологическим раствором в объеме 3 мл, служил для нагнетания жидкости, другой – для вакуумной аспирации содержимого полости матки. Полученную смывную жидкость центрифугировали при 1000 об./мин в течение 10 минут. Надосадочную жидкость сливали, осадок оставляли для исследования. Фрагменты ткани эндометрия замораживали.

При пробоподготовке образцов для проведения иммуноферментного анализа (ИФА) на начальном этапе при использовании жидкого азота гомогенизировали замороженный фрагмент эндометрия в количестве 100 мг. На следующем этапе препарат ресуспендировали путем постоянного помешивания в фосфатном буфере объемом 500 мкл в изотемпературном режиме (4°C) при pH 7,4. Длительность приготовления ресуспензии – 15 минут. Затем проводили центрифугирование в режиме 10000 об./мин при температуре 4°C , после чего супернатант сливали для проведения ИФА. На лабораторном этапе использовали специфические тест-системы MCM5 ELISA (Arquer Diagnostics, Великобритания) на аппарате iMARK (Bio-Rad Laboratories, США).

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

Результаты и обсуждение

В работе пролиферативный статус опухолевых клеток определяли с помощью такого маркера пролиферации, как белок семейства минихромосомной защиты 5 (MCM5).

При проведении предварительного протеомного анализа маточного аспирата протеин MCM5 был идентифицирован среди мажорных белков.

В общем по группе больных с РТМ, независимо от гистологического типа, уровень концентрации MCM5 в маточном аспирате колебался от 27,70 до 83,60 пг/мл, составив в среднем $69,85 \pm 21,40$ пг/мл (табл. 1). По сравнению со здоровыми пациентками содержание онкомаркера было повышено в 5,4 раза ($p < 0,001$).

Далее концентрацию маркера пролиферации определяли в зависимости от гистологического типа опухоли. При ЭК ранних стадий содержание MCM5 в клеточном гомогенате маточного аспирата превышало аналогичный показатель в контрольной группе здоровых женщин в 4,6 раза ($p < 0,001$) и составило $42,2 \pm 6,7$ пг/мл (табл. 2).

Таблица 1
Результаты определения концентрации MCM5 (пг/мл) в маточном аспирате больных РТМ и в контрольной группе здоровых

Параметр	РТМ, n = 104	Контроль, n = 32	p
Min-max	27,7–83,6	7,2–11,9	
ДИ 95%	46,3–51,9	8,7–9,4	
M ± SD	$49,1 \pm 14,4$	$9,1 \pm 1,1$	< 0,001
Me	45,5	9,05	
[25–75]	38,9–54,7	8,3–9,7	

Примечание: p – различие между группами определяли по критерию Манна – Уитни.

Таблица 2

Результаты определения концентрации МСМ5 (пг/мл) в маточном аспирате больных РТМ в зависимости от гистологического типа

Параметр	ЭК, n = 79	СР, n = 16	СКР, n = 9	$p_{\text{ми}}$
Min-max	27,7–56,9	67,8–83,6	45,8–70,9	
ДИ 95%	40,7–43,8	74,4–79,3	54,2–65,5	
$M \pm SD$	$42,2 \pm 6,7$	$76,9 \pm 4,6$	$59,8 \pm 7,4$	< 0,0001
Me	42,9	77,6	59,4	
[25–75]	37,5–46,1	73,5–80,9	57,8–65,4	

Примечание: $p_{\text{ми}}$ – различие между группами определяли по результатам дисперсионного анализа и применения критерия Краскела – Уоллиса.

У пациентов с СР концентрация МСМ5 в клеточном гомогенате маточного аспирата превышала содержание маркера в контрольной группе здоровых женщин многократно – в 8,4 раза ($p < 0,001$) и составила $76,9 \pm 4,6$ пг/мл (табл. 2). По сравнению с пациентками при ЭК у больных с СР содержание МСМ5 в маточном аспирате возрастало в 1,8 раза ($76,9 \pm 4,6$ против $42,2 \pm 6,7$ пг/мл; $p < 0,001$).

У пациенток со СКР концентрация МСМ5 в клеточном гомогенате маточного аспирата также была высокой ($59,8 \pm 7,4$ пг/мл) и превышала содержание маркера в контрольной группе здоровых женщин в 6,6 раза ($p < 0,001$), а по сравнению с маточным аспиратом больных ЭК была выше в 1,4 раза ($59,8 \pm 7,4$ против $42,2 \pm 6,7$ пг/мл) ($p < 0,001$) (табл. 2).

Результаты сравнительного анализа содержания МСМ5 в маточном аспирате у больных РТМ с различным гистотипом на ранних стадиях болезни и у здоровых пациентов контрольной группы представлены на рис. 1.

Уровни онкомаркера в маточном аспирате статистически значимо различались в четырех группах больных ($p < 0,0001$). Парное сравнение между группами показало, что концентрация МСМ5 в маточном аспирате у пациенток всех трех групп была выше, чем в контрольной группе ($p < 0,0010$). Величины онкомаркера у пациенток при СР и СКР превышали аналогичный показатель при ЭК ($p < 0,0010$). Однако при СР и СКР концентрация МСМ5 в маточном аспирате у больных не различалась ($p > 0,0500$) (рис. 1).

Учитывая установленные различия изучаемого онкомаркера как при РТМ в целом, так и при различных гистологических типах злокачественного поражения эндометрия, на следующем этапе определяли разделительные дифференциальные уровни для раннего выявления патологии с помощью ROC-анализа. Установлено, что при условии превышения концентрации МСМ5 в аспирате полости матки выше 11,38 пг/мл выявление РТМ ранних стадий происходит с чувствительностью 96,12% и специфичностью 78,79% (рис. 2). При достижении и превышении уровня МСМ5 в изучаемой среде относительный риск выявления злокачественной эпителиальной опухоли тела матки повышался ($p < 0,001$) в 4,53 раза.

Площадь по ROC кривой составила $0,824 \pm 0,061$ (доверительный интервал: 0,740–0,884) ($p < 0,001$).

Для выявления редких форм РТМ дифференциальная разделительная точка концентрации МСМ5 составила 56,9 пг/мл (диагностическая чувствительность 78,57% и специфичность 98,68%) (рис. 3).

Площадь по ROC-кривой составила $0,862 \pm 0,058$ ($p < 0,0001$), что свидетельствовало о статистически значимом отличии кривой от опорной линии. При превышении

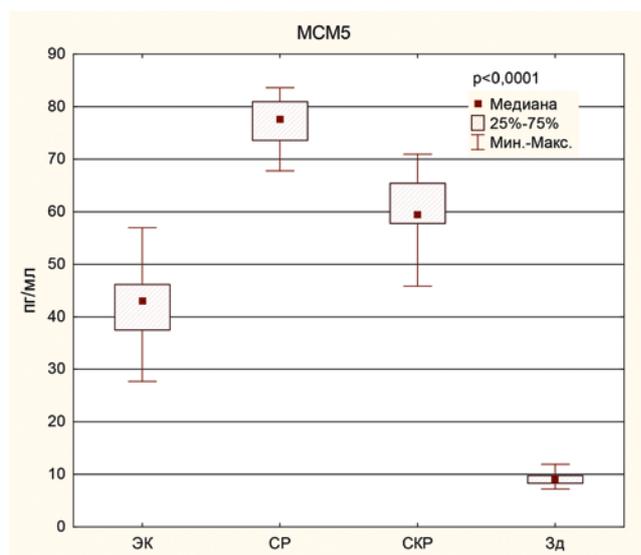


Рисунок 1. Медиана, межквартильный диапазон и размах концентрации МСМ5 в маточном аспирате у больных РТМ с различным гистотипом; p – доверительная вероятность различия между четырьмя группами по результатам дисперсионного анализа и применения критерия Краскела – Уоллиса.

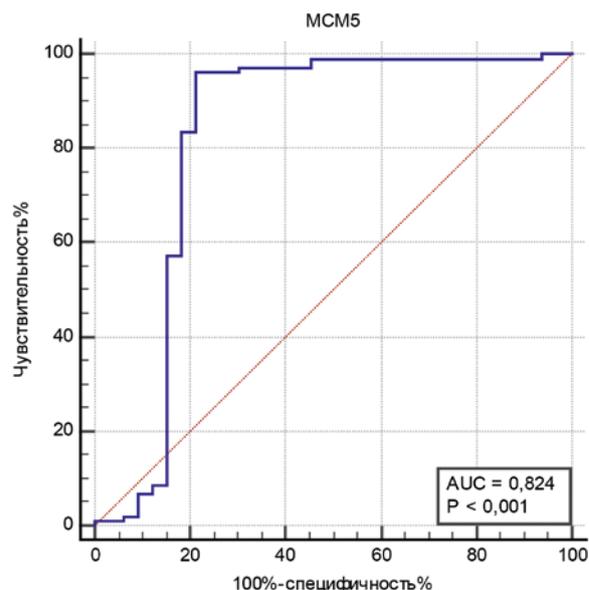


Рисунок 2. ROC-кривая, диагональная опорная линия и площадь под ROC кривой (AUC) с доверительной вероятностью p для выявления РТМ по концентрации МСМ5 в маточном аспирате.

содержания МСМ5 в клеточном гомогенате маточного аспирата уровня 56,9 пг/мл относительный риск выявления редких форм РТМ повышался в 59,7 раза (доверительный интервал: 48,5–75,9) ($p < 0,0001$).

Итак, определение концентрации белка семейства минихромосомной защиты МСМ5 в аспирате полости матки информативно для раннего выявления РТМ. Протеины семейства минихромосомной защиты, включая МСМ5, играют важную роль в инициации репликации ДНК [12]. Нарушение регуляции репликации ДНК приводит к нестабильности генома и способствует злокачественному перерождению клеток [12]. В терминально дифференцированных клетках ввиду отсутствия их деления экспрессия МСМ5 не выявляется [13]. Повышение экспрессии белков МСМ характерно для канцерогенеза эпителиальных клеток, что приводит к эксфолиации МСМ-позитивных опухолевых

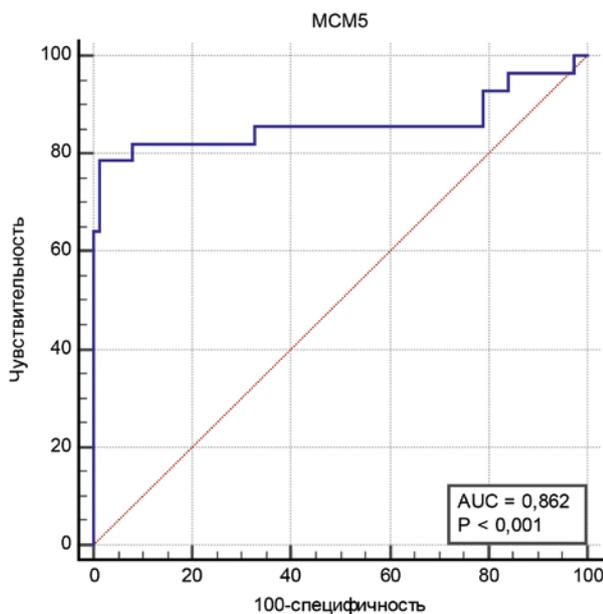


Рисунок 3. ROC-кривая, диагональная опорная линия и площадь под ROC кривой (AUC) с доверительной вероятностью p для выявления редких форм РТМ по концентрации МСМ5 в маточном аспирате.

клеток [13] и появлению их в контактных с опухолью биологических жидкостях. МСМ5, как маркер пролиферации, обладает большей информативностью, чем Ki-67. Так, при уротелиальной карциноме мочевого пузыря доля экспрессирующих МСМ5 раковых клеток составляла 78% для низкодифференцированных G3, 70% – для умеренно дифференцированных G2 и 45% – для высокодифференцированных опухолей G1 [14]. Между тем для Ki-67 число экспрессирующих данный маркер клеток составляло 16% для низкодифференцированных G3, 6% – для среднечувствительных G2 и 5% – для высокодифференцированных опухолей G1 [14]. Проведенное исследование позволило выявить информативность оценки концентрации МСМ5 в тканевом экстракте эндометрия, полученного при аспирационной биопсии, для выделения группы риска относительно редких гистотипов агрессивного течения.

Выводы

Определение концентрации белка семейства минихромосомной защиты МСМ5 в аспирате полости матки информативно для раннего выявления РТМ.

Сведения об авторах

Коваленко Надежда Витальевна, к.м.н., гл. врач, зав. кафедрой онкологии, гематологии и трансплантологии¹. E-mail: nadvitkovalenko@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-6375-9039

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

Вереникина Екатерина Владимировна, д.м.н., зав. отделением онкогинекологии². E-mail: ekat.verenikina@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1084-5176

Демидова Александра Александровна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской и биологической физики³. E-mail: alald@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-3545-9359

¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград

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

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

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

Для цитирования: Коваленко Н.В., Максимов А.Ю., Вереникина Е.В., Демидова А.А. Дифференциальные возможности определения молекулярных маркеров в маточном аспирате при эндометриальном и неэндометриальном раке тела матки. Медицинский алфавит. 2023; (10): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-25-28>.

При превышении концентрации МСМ5 в маточном аспирате выше 11,38 пг/мл диагностическая чувствительность выявления РТМ ранних стадий высокая и составляет 96,12% при специфичности теста 78,79%.

При превышении концентрации МСМ5 в маточном аспирате выше 56,9 пг/мл относительный риск выявления редких форм рака тела матки повышается ($p < 0,0001$) в 59,7 раза.

Список литературы / References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan; 70 (1): 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
2. Simon M.S., Hastert T.A., Barac A., Banack H.R., Caan B.J., Chlebowski R.T. et al. Cardiometabolic risk factors and survival after cancer in the Women's Health Initiative. *Cancer.* 2021 Feb 15; 127 (4): 598–608 <https://doi.org/10.1002/cncr.33295>.
3. Lu K.H., Broaddus R.R. Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Nov 19; 383 (21): 2053–2064. <https://doi.org/10.1056/nejmra1514010>.
4. Bogani G., Ray-Coquard I., Concin N., Ngoi N., Morice P., Enomoto T. Uterine Serous Carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2021 July; 162 (1): 226–234. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.04.029>.
5. Wang Y., Yu M., Yang J.X., Cao D.Y., Shen K., Lang J.H. Clinicopathological and survival analysis of uterine papillary serous carcinoma: a single institutional review of 106 cases. *Cancer Manag Res.* 2018 Oct 25; 10: 4915–4928. <https://doi.org/10.2147/cmar.s179566>.
6. Soslow R.A., Tamos C., Park K.J., Malpica A., Matias-Guiu X., Oliva E. et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol.* 2019 Jan; 38 Suppl 1: S64–S74. <https://doi.org/10.1097/pgp.00000000000000518>
7. Карпова А.Е., Шабалова И.П., Созаева Л.Г., Тумгоева Л.Б. Значение комплексного цитологического исследования в диагностике патологии эндометрия (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2021; 66 (2): 87–94. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-2-87-94>
8. Karpova A.E., Shabalova I.P., Sozaeva L.G., Tumgoeva L.B. Comprehensive approach to diagnostic cytology in endometrial pathology (review of literature). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2021; 66 (2): 87–94 [in Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-2-87-94>
9. Ura B., Monasta L., Arrigoni G., Franchin C., Radillo O., Peterlunger I., Ricci G., Scrimin F. A proteomic approach for the identification of biomarkers in endometrial cancer uterine aspirate. *Oncotarget.* 2017; 8: 109536–109545. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22725>
10. Li S., Jiang Z., Li Y., Xu Y. Prognostic significance of minichromosome maintenance RNA expression in human lung adenocarcinoma. *Oncology Reports.* 2019; 42 (6): 2279–2292. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7330>
11. Everson M., Magee C., Alzoubaidi D., Brogden S., Graham D., Lovat L.B. et al. Minichromosome maintenance component complex 5 (MCM5) as a marker of Barrett's esophagus-related neoplasia: A feasibility study. *Dig Dis Sci.* 2019; 64: 2815–2822. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05607-5>
12. Liao X., Han C., Wang X., Huang K., Yu T., Yang C. et al. Prognostic value of minichromosome maintenance mRNA expression in early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma patients after pancreaticoduodenectomy. *Cancer Management and Research.* 2018; 10: 3255–3271. <https://doi.org/10.2147/cmar.s171293>
13. Wang D., Li Q., Wang H. The role of MCM5 expression in cervical cancer: Correlation with progression and prognosis. *Biomed Pharmacother.* 2018 Feb; 98: 165–172. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.006>.
14. Deng L., Wu R.A., Sonnevile R., Kochenova O.V., Labib K., Pellman D., Walter J.C. Mitotic CDK promotes replisome disassembly, fork breakage, and complex DNA rearrangements. *Molecular Cell.* 2019; 73 (5): 915–929. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.12.021>
15. Dudderdige T., Stockley J., Nabi G., Mom J., Umez-Eronini N., Hrouda D. et al. A Novel, non-invasive Test Enabling Bladder Cancer Detection in Urine Sediment of Patients Presenting with Haematuria – A Prospective Multicentre Performance Evaluation of ADXBLADDER. *European Urology Oncology.* 2020; 3: 42–46. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.06.006>

Статья поступила / Received 25.01.23
Получена после рецензирования / Revised 08.02.23
Принята в печать / Accepted 15.02.23

About authors

Kovalenko Nadezhda V., PhD Med, chief physician, head of Dept of Oncology, Hematology and Transplantation¹. E-mail: nadvitkovalenko@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-6375-9039

Maksimov Alexey Yu., DM Sci (habil.), professor, deputy CEO². E-mail: aleksei.maximov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1397-837X

Verenikina Ekaterina V., DM Sci (habil.), head of Dept of oncogynecology². E-mail: ekat.verenikina@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1084-5176

Demidova Alexandra A., DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Medical and Biological Physics³. E-mail: alald@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-3545-9359

¹Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia

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

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

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

For citation: Kovalenko N.V., Maksimov A. Yu., Verenikina E.V., Demidova A.A. Differential possibilities of determination of molecular markers in uterine aspirate in endometrial and non-endometrial cancer of uterine body. *Medical alphabet.* 2023; (10): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-25-28>.



30 МАЯ – 1 ИЮНЯ
2023 ГОДА

МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»
МО, Г. КРАСНОГОРСК, УЛ. МЕЖДУНАРОДНАЯ, 20,
3 ПАВ., 4 ЭТ., КРОКУС КОНГРЕСС ХОЛЛ (20 ЗАЛ)



XV ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА 2023

БЕСПЛАТНОЕ УЧАСТИЕ. ТРЕБУЕТСЯ ТОЛЬКО РЕГИСТРАЦИЯ!

В РАМКАХ ФОРУМА

XVII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология – 2023»

XV Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция
«Функциональная диагностика – 2023»

XVI Научно-практическая конференция интервенционных
онкорадиологов

II Всероссийский Конгресс с международным участием **«Академия лабораторной
медицины: новейшие достижения – 2023»**

XV Юбилейная Международная специализированная выставка оборудования,
техники, фармпрепаратов для диагностики заболеваний человека
«МедФармДиагностика – 2023»

Международная специализированная выставка оборудования и технологий
лабораторной медицины **«ЛабЭкспо – 2023»**

Регистрация
и подробная информация
на сайте mediexpo.ru



Конгресс-оператор
ООО «МЕДИ Экспо»

Метастазы меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага

М. А. Крыловецкая¹, И. Г. Комаров^{1,2}, М. И. Комаров¹, О. А. Гусарова¹, О. А. Малихова^{1,2}

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

Введение. Меланома – агрессивная опухоль, развивающаяся из меланоцитов, имеет высокий злокачественный потенциал и характеризуется ранним метастазированием. Так же, как при многих других злокачественных новообразованиях, меланома может клинически проявляться метастазами при отсутствии первичного очага. В мире и России наблюдается устойчивый рост заболеваемости меланомой за последние 30 лет. Выявление первичного очага при установленном диагнозе метастазов злокачественной опухоли при жизни происходит не чаще чем в 25% случаев. Даже на аутопсии первичный очаг в среднем обнаруживается у 15–20% больных при условии полного обследования больного при жизни. Прогностическое значение выявления первичного очага при меланоме остается неясным.

Цель исследования. Улучшение диагностики и лечения пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага путем оценки значения различных факторов, включая факт выявления первичной опухоли.

Материалы и методы. С 2005 по 2019 год в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России наблюдались и получали лечение 196 пациентов с метастазами меланомы в лимфатических узлах. Ретроспективно были проанализированы истории болезни и амбулаторные карты больных. Все пациенты после лечения наблюдались амбулаторно. Оценено влияние основных клинико-морфологических характеристик на показатели выживаемости больных. Пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом метастазов меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага ($n = 99$) вошли в первую (основную) группу. Во вторую (контрольную) группу вошли 97 пациентов с определяемой первичной опухолью и метастазами меланомы в лимфатических узлах, причем локализация и распространенность метастазов в контрольной группе соответствовали метастазам основной группы больных. Цитологическим, гистологическим и иммуногистохимическими исследованиями диагноз был подтвержден.

Результаты. Между группой пациентов с диагнозом «метастазы меланомы без выявленного первичного очага» и контрольной группой статистической разницы по полу и возрасту не было ($p > 0,05$). Пациенты с метастазами меланомы в подмышечных лимфатических узлах преобладали в обеих группах. В одинаковой степени поражались шейные и паховые лимфатические узлы. При анализе общей выживаемости в группе больных с диагнозом «меланома без выявленного первичного очага» ($n = 99$) оказалось, что выживаемость в первый год составила 83,2%, в 3-летний период – 65,0%, а за 5 лет выживаемость была 60,5%. В группе контроля с выявленной первичной опухолью ($n = 97$) оказалось, что в первый год выживаемость составила 60,0%, 3-летняя – 23,5%, 5-летняя выживаемость была 15,0%. Согласно анализируемым данным установлено, что характер течения заболевания в обеих группах практически одинаков, а после комплексного обследования и получения морфологической верификации диагноза назначается сходное лечение. Полученные данные свидетельствуют о том, что нет необходимости в длительном поиске первичного очага, что удлиняет этап своевременного назначения лечения.

Вывод. Изученные клинические наблюдения показывают важность современного подхода к изучению проблемы метастазов меланомы без выявленного первичного очага с учетом патогенеза, особенностей развития и течения, знания клинических и морфологических особенностей, анализа эффективности хирургического и медикаментозного лечения, что обеспечивает понимание биологической сущности злокачественной опухоли и способствует адекватному выбору лечебной тактики вне зависимости от факта выявления первичного очага.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: меланома, метастазы без выявленного первичного очага, опухоль невыявленной первичной локализации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена без финансовой поддержки.

Metastases of melanoma in lymph nodes with unknown primary site

М. А. Krylovetskaya¹, I. G. Komarov^{1,2}, M. I. Komarov¹, O. A. Gusarova¹, O. A. Malikhova^{1,2}

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

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

SUMMARY

Introduction. Melanoma is a malignant tumor that develops from melanocytes, has a high malignant potential and is characterized by early and aggressive metastasis. Just like with many other malignant neoplasms, melanoma can be clinically manifested by metastases in the absence of a primary focus. In the world and in Russia, there has been a steady increase in the incidence of melanoma over the past thirty years. Identification of the primary focus with an established diagnosis of metastases of a malignant tumor during life occurs no more than 25% of cases. Even at autopsy, the primary focus is found on average in 15–20% of patients, subject to a complete examination of the patient during his lifetime. The prognostic value of identifying the primary focus in melanoma remains unclear.

Objective. To improve the diagnosis and treatment of patients with melanoma metastases without an identified primary focus by assessing the significance of various factors, including the fact that the primary tumor was detected.

Materials and methods. Since 2005 to 2019 at the National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin (Moscow, Russia) 196 patients with metastases of melanoma in the lymph nodes were observed and treated. Patient medical history were analyzed retrospectively and prospectively. All patients were followed up on an ambulatory after treatment. The influence of the main clinical and morphological characteristics on the survival rates of patients was assessed. Patients with a morphologically confirmed diagnosis of melanoma metastases in

the lymph nodes without an identified primary focus ($n = 99$) were included in the first (main) group. The second (control) group included 97 patients with melanoma metastases in the lymph nodes, and the localization and prevalence of metastases in the control group corresponded to the metastases of the main group of patients. The diagnosis was confirmed by cytological, histological and immunohistochemical studies.

Results. There was no statistical difference in gender and age between the group of patients diagnosed with melanoma metastases without a detected primary focus and the control group ($p > 0.05$). Patients with melanoma metastases in the axillary lymph nodes predominated in both groups. The cervical and inguinal lymph nodes were equally affected. In 95 (96.0%) patients of the main group, lymph nodes were predominantly unilaterally affected, and only 4 (4.0%) had bilateral lesions. According to the analyzed data, it was found that the course of the disease in both groups is almost the same, and after a comprehensive examination and obtaining a morphological verification of the diagnosis, the same treatment is prescribed, so there is no need for a long search for the primary focus, which lengthens the time before treatment.

Conclusions. The clinical observations show the importance of a modern approach to the problem of melanoma metastases without an identified primary focus, taking into account the pathogenesis, development and course, knowledge of clinical and morphological features, analysis of the effectiveness of surgical and drug treatment, which provides an understanding of the biological essence of a malignant tumor and contributes to an adequate choice of treatment.

KEYWORDS: melanoma, metastases with unknown primary site, tumor of unidentified primary localization.

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

Funding: the work was done without financial support.

Введение

Метаастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага – термин, объединяющий случаи онкологических заболеваний, проявляющихся метастатическими опухолями, при которых первичный очаг не удается выявить. По различным данным, такие больные составляют от 2 до 10% среди всех лиц со злокачественными новообразованиями, которые обратились за медицинской помощью [1]. По частоте выявления опухоли без выявленного первичного очага занимают седьмое место и четвертое место – в структуре летальности среди всех злокачественных опухолей [2].

Меланома – злокачественная опухоль, которая развивается из меланоцитов. В мире и России наблюдается устойчивый рост заболеваемости меланомой за последние 30 лет [3].

Выявление первичного очага при установленном диагнозе метастазов меланомы при жизни происходит лишь в 25% случаев. Даже на аутопсии первичный очаг в среднем обнаруживается у 15–20% больных, при условии полного обследования больного при жизни [1].

Поскольку заболевание на ранних стадиях проявляется метастазами, можно говорить о первично-генерализованном процессе, который к моменту обращения больного к врачу обычно выходит за пределы одного органа или области. Локализация и распространенность очагов метастатического процесса определяют клинические проявления заболевания [4–7].

В случае метастазов меланомы без выявленного первичного очага выявление первичной опухоли не представляет труда, если она локализована на коже, но обнаружение может быть очень затруднено, если первичный очаг находится на слизистой оболочке [8–11].

Проявление заболевания в виде метастазов меланомы без выявленного первичного очага является сложной проблемой в онкологической практике [12–13].

Целью данного исследования является улучшение диагностики и лечения пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага путем оценки значения различных параметров, включая факт выявления первичной опухоли. В исследовании был проведен комплексный анализ ретроспективных данных пациентов двух групп.

Материалы и методы

С 2005 по 2019 год в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России наблюдались и получали лечение 196 больных с метастазами меланомы в лимфатических узлах. Ретроспективно были проанализированы истории болезни и амбулаторные карты. Все пациенты после лечения наблюдались амбулаторно. Оценено влияние основных клинико-морфологических характеристик на показатели выживаемости больных.

Всех больных разделили на две группы. Лица с морфологически подтвержденным диагнозом «метастазы меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага» ($n = 99$) вошли в первую (основную) группу. 97 больных с диагностированной локализацией первичной опухоли и метастазами меланомы в лимфатических узлах вошли во вторую (контрольную) группу. Разделение по полу было следующим: 59 (59,5%) больных были женщины, 40 (40,5%) – мужчины. В контрольной группе (с известной локализацией меланомы) мужчины составляли 56 (57,7%) человек, женщины – 41 (42,3%). Возраст больных в основной группе варьировал от 16 до 79 лет (медиана составила 52 года), в контрольной группе – от 18 до 83 лет (медиана – 54 года).

Чаще всего больные предъявляли жалобы на увеличение лимфатических узлов различной локализации. У большинства пациентов это было единственным проявлением болезни. У других больных увеличение лимфатических узлов сочеталось с такими симптомами, как слабость, боль и другие. Симптомы в основном зависели от локализации пораженных лимфатических узлов. Однако в группе контроля, кроме жалоб на увеличение лимфатических узлов различной локализации, больные обращали внимание на наличие пигментного образования (первичный очаг меланомы) на коже того или иного участка тела.

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование. Кроме того, было проведено ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов всем больным ($n = 197$) с обязательной оценкой объема и количества пораженных лимфатических узлов, а также оценкой возможности проведения пункционной и core-биопсии, УЗИ брюшной полости и органов малого таза.

При поражении шейно-надключичных лимфатических узлов всем пациентам выполнялись консултация

Таблица 1
Группы лимфатических узлов,
пораженных метастазами меланомы

Пораженные лимфоузлы	Подмышечные лимфоузлы	Шейные лимфоузлы	Паховые лимфоузлы	Прочие
Метастазы меланомы без выявленного первичного очага	41 (41,5%)	23 (23,2%)	24 (24,2%)	11 (11,1%)
Контрольная группа	43 (44,4%)	20 (20,6%)	27 (27,8%)	7 (7,2%)

отоларинголога с риноскопией и ларингоскопией ($n = 43$), радиоизотопное исследование щитовидной железы ($n = 43$), КТ органов и тканей головы и шеи ($n = 43$) эзофагогастроскопия ($n = 43$). При поражении подмышечных лимфатических узлов были проведены маммография ($n = 42$), КТ органов грудной клетки ($n = 84$), бронхоскопия, эзофагогастроскопия ($n = 84$). При поражении паховых и бедренных лимфатических узлов обследование включало колоноскопию ($n = 26$), КТ малого таза ($n = 51$), консультацию гинеколога ($n = 26$) с возможной гистероскопией и цистоскопией.

Окончательный диагноз меланомы был установлен у всех пациентов на основании гистологического и иммуногистохимического исследований, что является «золотым стандартом» постановки диагноза. Морфологическое исследование биопсийного и операционного материала имело большое значение в диагностике метастазов меланомы без выявленного первичного очага, включая проведение иммуногистохимического исследования опухоли. Кроме того, для оценки возможности таргетного лечения и определения терапевтически значимых мутаций проводили молекулярно-генетический анализ.

Результаты

Между группой пациентов с диагнозом «метастазы меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага» и контрольной группой статистической разницы по полу и возрасту не было ($p > 0,05$).

Пациенты с метастазами меланомы в подмышечных лимфатических узлах преобладали в обеих группах. В одинаковой степени поражались шейные и паховые лимфатические узлы (табл. 1, рис. 1).

У 95 (96%) больных основной группы было преимущественно одностороннее поражение лимфатических узлов, и только у 4 (4,0%) – двустороннее. Аналогичная картина

Распределение локализации метастазов меланомы в исследуемых группах



Рисунок 1. Распределение локализации метастазов меланомы в исследуемых группах.

наблюдалась в контрольной группе: одностороннее поражение лимфатических узлов – у 92 (94,9%) больных и у 5 (5,1%) – двустороннее поражение.

В группе контроля, в зависимости от локализации первичного очага, были получены следующие данные, которые представлены в таблице 2. Локализация первичного очага у 14 (14,4%) больных была в области головы: из них у 6 (6,2%) – на коже теменной области и у 8 (11,9%) – на коже височной области, у 29 (29,9%) больных – в области спины, у 22 (22,7%) больных опухоль локализовалась в нижних конечностях, в 15 (15,5%) случаях – в области грудной стенки, у 4 (4,2%) пациентов – в области передней брюшной стенки, у 6 (6,2%) больных – в области шеи.

Пункционная биопсия у 37 (37,3%) больных являлась основным методом получения материала из метастазов по месту жительства в основной группе. Открытая биопсия у 33 (33,2%) и core-биопсия у 16 (16,1%) больных были альтернативными методами. У 13 (13,4%) больных материал был получен во время операции (различные виды лимфаденэктомии). Место для забора материала: подмышечные лимфатические узлы – 38 (38,3%), шейные лимфатические узлы – 28 (28,2%), паховые лимфатические узлы – 26 (26,2%), надключичные лимфатические узлы – 4 (4,3%), слюнные лимфатические узлы – 3 (3,0%).

Таблица 2
Локализация первичного очага и метастазов у больных контрольной группы

	Теменная область	Височная область	Спина	Нижняя конечность	Грудная стенка	Передняя брюшная стенка	Шея	Верхняя конечность
Локализация первичной опухоли на коже ($n = 97$)	6	8	29	22	15	4	6	7
Локализация пораженных лимфатических узлов	Шейные лимфоузлы – 3 Прочие (над-, подключичные) – 3	Шейные лимфоузлы – 4 Прочие (над-, подключичные) – 4	Подмышечные – 22 Паховые – 6 Шейные – 1	Шейные – 5 Паховые – 17	Подмышечные – 13 Шейные – 1 Паховые – 1	Паховые лимфоузлы – 3 Подмышечные – 1	Шейные – 6	Подмышечные – 7

В группе контроля по месту жительства первичный диагноз меланомы подтвержден у 59 (60,8%) больных путем иссечения первичного очага, у 38 (39,2%) пациентов диагноз меланомы не был подтвержден морфологически при обследовании по месту жительства.

Перед обращением в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина по результатам морфологического обследования в основной группе были получены результаты: метастазы меланомы – у 51 (51,5%), метастазы пигментной меланомы – у 11 (11,2%), метастазы светлоклеточной меланомы – у 9 (9,1%), метастазы беспигментной меланомы – у 3 (3,0%), метастазы рака молочной железы – у 3 (3,0%), рак без дополнительных уточнений – у 6 (6,1%), низкодифференцированная карцинома – у 2 (2,0%), гиперплазия – у 1 (1,0%) больного.

Перед визитом в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина больным обеих групп назначались различные варианты лечения в соответствии с распространенностью опухолевого процесса. В группе больных с метастазами меланомы без выявленного первичного очага хирургическое лечение (радикальное иссечение метастазов) выполнено у 12 (12,1%) больных, полихимиотерапия – у 8 (8,1%) больных, лучевая терапия – у 1 (1,0%), не получали лечения 78 (78,8%) больных. 12 (12,1%) пациентам из 99 были назначены дополнительные курсы полихимиотерапии. Схемы лекарственного лечения включали: CVD – 2 (2,0%), дакарбазин – 2 (2,0%), дакарбазин + цисплатин – 1 (1,0%), мустафарон + реалдирон – 2 (2,0%), другие – 5 (5,1%), 87 (87,1%) химиотерапию не назначали.

В группе контроля хирургическое лечение (радикальное иссечение опухоли) выполнено у 35 (36,0%) больных, оперативное лечение с назначением интерферона – у 9 (9,3%), хирургическое лечение и лучевая терапия были назначены 2 (2,1%) больным, химиолучевая терапия – 2 (2,1%), комплексное лечение потребовалось также 2 (2,1%) пациентам, лечение не проводилось 44 (45,4%) больным.

Пересмотр гистологического материала в основной группе выполнен у 32 (32,3%) больных, у 67 (67,7%) – не выполнен. Кроме того, при повторном комплексном обследовании рецидив выявлен у 13 (13,1%) больных, у 86 (86,9%) рецидива не выявлено. Основной жалобой оставалось увеличение лимфатических узлов у 72 (72,7%) пациентов. Поражение одной зоны наблюдалось у 79 (79,8%) больных, множественное – у 14 (14,1%). Поражение одиночных лимфатических узлов отмечено у 39 (39,4%) больных, а конгломерат лимфатических узлов выявлен у 54 (54,4%) человек. Основными методами забора материала также оставались core-биопсия и пункционная биопсия.

Иммуногистохимическое исследование с целью верификации и дифференциальной диагностики было выполнено у 24 (24,0%) из 99 пациентов в основной группе больных. Иммуногистохимическим исследованием удалось подтвердить диагноз меланомы в ряде случаев и убедиться, что у 11 (11,0%) больных по месту жительства был поставлен неверный морфологический

диагноз «рак без дополнительного уточнения» – у 6 (6,1%), метастазы рака молочной железы – у 3 (3,0%), низкодифференцированная карцинома – у 2 (2,0%). В этой же когорте у 13 пациентов не удалось поставить диагноз по данным первичной биопсии, в связи с чем потребовалось проведение повторной биопсии опухоли с последующим иммуногистохимическим исследованием, которое включало HNB 45, Melan A, MITF, S-100, тирозиназу для дифференциальной диагностики меланомы и других метастатических злокачественных новообразований без выявленной первичной локализации.

Обратившись в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина, пациенты контрольной группы также прошли комплексное обследование. Морфологическая верификация проводилась на основании гистологического исследования у 82 (84,5%) больных, цитологического исследования у 2 (2,1%) и иммуногистохимического исследования у 3 (3,1%). У 10 (10,3%) больных диагноз был подтвержден при пересмотре готовых гистологических препаратов. Полученный материал фиксировали по стандартной методике и затем окрашивали гематоксилин-эозином в условиях патологоанатомического отделения. По результатам гистологического исследования в контрольной группе были получены следующие результаты: эпителиоидный тип – 65 (67%), веретенноклеточный тип – 15 (15,5%), смешанный тип – 12 (12,4%), невоклеточный тип – 5 (5,1%). Согласно полученным данным видно, что преобладал эпителиоидный тип меланомы.

Всем пациентам при проведении лекарственного лечения применялись следующие химиопрепараты: алкилирующие агенты (производные нитрозомочевины), метилирующие агенты, комплексные соединения платины, антиметаболиты, флеомицины, винилалкалоиды, антиэстрогены, таксаны а также *ингибиторы контрольных точек* иммунного ответа (ниволумаб). При проведении иммунотерапии использовали препараты интерферона альфа-2b.

При анализе имеющихся данные выяснилось, что характер течения заболевания в обеих группах практически одинаков, а после комплексного обследования и получения морфологической верификации диагноза назначалось сходное лечение.

При анализе общей выживаемости в группе больных с диагнозом «меланома без выявленного первичного очага» оказалось, что выживаемость в первый год составила 83,2%, в 3-летний период – 65,0%, а за 5 лет выживаемость была 60,5%. Общая медиана выживаемости составила 122,2 месяца.

В первый год выживаемость мужчин составила 80,0%, женщин – 76,3%. Трехлетняя выживаемость у женщин была 65,0%, у мужчин – 64,6%. Пятилетняя выживаемость у женщин составила 59,9%, у мужчин – 60,0%. Медиана выживаемости у мужчин не достигла 132 месяцев, а у женщин медиана выживаемости составила 123 месяца.

В группе контроля с выявленной первичной опухолью оказалось, что в первый год выживаемость составила 60,0%, 3-летняя выживаемость – 23,5%, 5-летняя

выживаемость была 15,0%. Общая медиана выживаемости в этой группе составила 17,3 месяца.

В первый год выживаемость у мужчин была 73,0%, у женщин – 51,0%. Трехлетняя выживаемость у женщин составила 21,6%, у мужчин – 21,0%. Пятилетняя выживаемость у женщин – 16,4%, у мужчин – 14,5%. Медиана выживаемости для мужчин составила 25,0 месяца, а для женщин – 12,8 месяца.

В основной группе общая выживаемость и медиана выживаемости выше, чем в контрольной. При сравнении выживаемости между полами в основной группе достоверной разницы не отмечено, но медиана выживаемости в мужской группе достигнута не была (вероятно, из-за малого размера выборки). При сравнении полов в контрольной группе также наблюдалась небольшая разница в выживаемости, но медиана у мужчин больше, чем у женщин. Полученные данные свидетельствуют о том, что нет необходимости в длительном поиске первичного очага, что удлиняет этап своевременного назначения лечения.

Заключение

При анализе клинических наблюдений отмечена важность современного подхода к изучению проблемы метастазов меланомы без выявленного первичного очага с учетом патогенеза, особенностей развития и течения, знания клинических и морфологических особенностей, анализа эффективности хирургического и медикаментозного лечения. Такой подход обеспечивает понимание биологической сущности злокачественной опухоли и способствует адекватному выбору лечебной тактики.

Комплексное обследование больных с диагнозом метастазов меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага должно включать клинические, ультразвуковые, рентгенологические, цитологические, гистологические, молекулярно-генетические и иммуногистохимические методы исследования с учетом индивидуального подхода к каждому пациенту.

Важным фактором в выборе диагностической тактики является общее состояние больного. Пациенту в тяжелом состоянии нецелесообразно проводить обследование в полном объеме, так как он не перенесет агрессивное специальное лечение. В данных ситуациях следует обсудить вопрос о симптоматической терапии.

После проведенного анализа стало ясно, что исследуемые группы сопоставимы, поэтому данные о пациентах с установленной первичной опухолью можно перенести на больных с метастазами меланомы в лимфатических узлах без выявленной первичной опухоли.

С одной стороны, при метастазах меланомы без выявленного первичного очага логично предположить агрессивное течение болезни, поскольку первым проявлением заболевания является метастатическое поражение, однако нами получены данные, что общая выживаемость и медиана выживаемости в группе пациентов с метастазами меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага выше, чем при метастазах меланомы с наличием первичной опухоли.

В первый год выживаемость при метастазах меланомы в лимфатических узлах без выявленной первичной локализации составила 83,2% против 60,0% при меланоме с диагностированной первичной опухолью. Общая медиана выживаемости при метастазах меланомы без выявленного первичного очага составила 122,2 против 17,3 месяца ($p = 0,87$).

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что возможно, первичный очаг у группы пациентов с метастазами меланомы без выявленной первичной локализации был подвергнут ингибированию вплоть до его полной супрессии, в то время как на метастатические очаги такое воздействие по каким-то причинам не было осуществлено. Это предположение может быть обусловлено и подавлением роста первичной опухоли иммунным ответом со стороны метастатической опухоли, которая по модели параллельной опухолевой прогрессии имеет признаки самостоятельного опухолевого процесса [14, 15].

Заключение

Следует отметить, что до настоящего времени отсутствует достоверное количество углубленных исследований такой гетерогенной группы пациентов, как больные с опухолью невыявленной локализации. Проспективные рандомизированные исследования в этой области могут пролить свет на этиологию и патогенез метастазов опухоли без выявленного первичного очага.

Список литературы / References

1. Benders M-A., Ilié M., Hofman P. et al. Standard of care of carcinomas on cancer of unknown primary site in 2016. *Bulletin du Cancer*. 2016; 103 (7): 697–705. DOI: 10.1016/j.bulcan.2016.05.003.
2. Pavlidis N., Petheroudakis G. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered. *Ann Oncol*. 2010; 21 (7): 303–307. DOI: 10.1186/s12885-017-3083-1.
3. Вагнер Р. И., Анисимов В. В., Барчук А. С. Меланома кожи. Часть 1. Наука. СПб.: 1995. С. 151.
4. Vagner R.I., Anisimov V. V., Barchuk A. S. *Skin melanoma. Part 1. Science*. St. Petersburg: 1995; P. 151.
5. Mackie R. M. Incidence, risk factors and prevention of melanoma. *European Journal of Cancer*. 1998; 34: 53–56.
6. Balch C.M., Soong S. J., Shaw H.M. et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol*. 2001; 19: 3635–3648.
7. Balch C.M., Soong S. J., Shaw H.M. et al. An analysis of prognostic factors in 8,500 patients with cutaneous melanoma. C.M. Balch, A. N. Houghton, G. W. Milton et al., eds. *Cutaneous Melanoma*, 2nd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1992; 165.
8. Nambisan R. N. Early metastatic patterns and survival in malignant melanoma. *J. Surg. Oncol*. 1987; 34 (4): 248–252.
9. Анисимов В. В. Содержание понятия «местный рецидив» после хирургического лечения злокачественной меланомы кожи. *Вопросы онкологии*. 1985. Т. 31. № 1. С. 32–37.
10. Anisimov V. V. The content of the concept of 'local recurrence' after surgical treatment of malignant melanoma of the skin. *Issues of oncology*. 1985. V. 31. No. 1. P. 32–37.
11. Фрадкин С. З., Залуцкий И. В. Меланома кожи. Минск: Беларусь, 2000. С. 221.
12. Fradkin S. Z., Zalutsky I. V. *Skin melanoma*. Minsk: Belarus, 2000. P. 221.
13. Трапезников Н. Н., Рабен А. С., Яворский В. В., Титинер Г. Б. Пигментные невусы и новообразования кожи. М.: Медицина, 1976. С. 177.
14. Trapeznikov N. H., Raben A. S., Yavorsky V. V., Tifiner G. B. *Pigmented nevi and skin neoplasms*. M.: Medicine, 1976. P. 177.
15. Веснин А. Г., Филимонов С. И., Семенов И. И., Тришкин Б. А. Рентгенологическая и ультразвуковая диагностика меланобластом кожи и ее лимфогенных и гематогенных метастазов. *Актуальные вопросы диагностики и лечения*. Ленинград. 1987. С. 57–72.
16. Vesnin A. G., Filimonov S. I., Semenov I. I., Trishkin B. A. *X-ray and ultrasound diagnostics of skin melanoblastomas and its lymphogenous and hematogenous metastases. Topical issues of diagnosis and treatment*. Leningrad. 1987. pp. 57–72.
17. Березкин Д. П., Айрапетян М. Х., Барсегян В. С. Прогностические факторы, наиболее влияющие на выживаемость больных меланомой кожи. *Клиника и лечение меланомы кожи: тез. всесоюз. симпозиума*. Л., 1990. С. 7–9.

- Berezkin D. P., Hayrapetyan M. Kh., Barseghyan B. C. Prognostic factors most influencing the survival of patients with skin melanoma. *Clinic and treatment of melanoma of the skin: Abstracts of all-union symposium*. L., 1990. P. 7–9.
13. Reintgen D, Balch CM, Kirkwood J, et al. Recent advances in the care of the patient with malignant melanoma. *Ann Surg* 1997; 225: 1–14.
14. Löffler H, Neben K, Krämer A. CUP-Syndrom. *Epidemiologie und Pathogenese. [Cancer of unknown primary. Epidemiologie und pathogenese]*. Radiologe. 2014; 54 (2): 107–11. German. DOI: 10.1007/s00117-013-2544-z.
15. Löffler H, Pfarr N, Kriegsmann M, Endris V, Hielscher T, Lohneis P, Folprecht G, Stenzinger A, Diefel M, Weichert W, Krämer A. Molecular driver alterations and their clinical relevance in cancer of unknown primary site. *Oncotarget*. 2016, 12: 7 (28): 44322–44329. DOI: 10.18632/oncotarget.10035.

Статья поступила / Received 27.02.23
Получена после рецензирования / Revised 13.03.23
Принята в печать / Accepted 17.03.23

Сведения об авторах

Крыловецкая Мария Александровна, врач-эндоскопист эндоскопического отделения НИИ клинической онкологии¹. E-mail: mariyakrilo@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0868-3948

Комаров Игорь Геннадьевич, д.м.н., проф., в.н.с.¹, проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого². E-mail: komaroving@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3495-5521

Комаров Максим Игоревич, к.м.н., н.с. онкологического отделения хирургических методов лечения № 4 НИИ клинической онкологии¹. E-mail: 0050037@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3670-0880

Гусарова Ольга Андреевна, врач – ординатор-эндоскопист эндоскопического НИИ клинической онкологии¹. E-mail: o.a.gusarova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6179-1115

Малихова Ольга Александровна, д.м.н., врач-эндоскопист, зав. эндоскопическим отделением НИИ клинической онкологии¹, проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого². E-mail: malikhova@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-0829-7809

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: Крыловецкая Мария Александровна. E-mail: mariyakrilo@gmail.com

About authors

Krylovetskaya Maria A., endoscopist at Endoscopy Dept of Research Institute of Clinical Oncology¹. E-mail: mariyakrilo@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0868-3948

Komarov Igor G., DM Sci (habil.), professor, leading researcher¹, professor at Dept of Oncology and Palliative Medicine n.a. A.I. Savitsky². E-mail: komaroving@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3495-5521

Komarov Maxim I., PhD Med, researcher at Oncology Dept of Surgical Methods of Treatment No. 4 of Research Institute of Clinical Oncology¹. E-mail: 0050037@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3670-0880

Gusarova Olga A., resident endoscopist at Endoscopy Dept of Research Institute of Clinical Oncology¹. E-mail: o.a.gusarova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6179-1115

Malikhova Olga A., DM Sci (habil.), endoscopist, head of Endoscopy Dept of Research Institute of Clinical Oncology¹, professor at Dept of Oncology and Palliative Medicine n.a. A.I. Savitsky². E-mail: malikhova@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-0829-7809

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

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

Corresponding author: Krylovetskaya Maria A. E-mail: mariyakrilo@gmail.com

Для цитирования: Крыловецкая М.А., Комаров И.Г., Комаров М.И., Гусарова О.А., Малихова О.А. Метастазы меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага. *Медицинский алфавит*. 2023; (10): 30–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-30-35>.

For citation: Krylovetskaya M. A., Komarov I. G., Komarov M. I., Gusarova O. A., Malikhova O. A. Metastases of melanoma in lymph nodes with unknown primary site. *Medical alphabet*. 2023; (10): 30–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-30-35>.



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-10-35-40

Электроэнцефалографические предикторы эпилептиформной активности у детей с лимфоидными опухолями при программной терапии

Е. И. Кузнецова¹, Н. Л. Горбачевская^{2,3}

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

²ФГБУ «Научный центр психического здоровья» Минздрава России, Москва

³Научно-образовательный центр нейробиологической диагностики наследственных психических заболеваний ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье показана роль сравнительного ЭЭГ-картирования для прогнозирования эпилептиформной активности, которую невозможно предсказать по фоновой ЭЭГ.

Цель. Поиск электроэнцефалографических предикторов симптоматических эпилептиформных приступов у детей и подростков с лимфоидными опухолями во время терапии.

Материал и методы. Представлены результаты ЭЭГ-исследования 20 детей и подростков в возрасте от 7 до 15 лет с лимфоидными опухолями в период химиотерапии по программе В-NHL-BFM-90/95 и ALL IC-BFM 2002. В зависимости от наличия клинических проявлений пациенты разделены на группы: первая группа (n = 10, без эпилептиформных знаков в ЭЭГ), вторая группа (n = 10, с наличием эпилептиформных знаков).

Результаты. У пациентов первой группы, у которых не было клинических проявлений (судорог), в ЭЭГ регистрировали значимо лучший, по сравнению с пациентами второй группы, альфа-ритм и сенсомоторный ритм (p < 0,001) и значимо меньше дельта-активности и бета-частот (p < 0,001). Обнаружено, несмотря на отсутствие эпилептиформных знаков в ЭЭГ, что у этих пациентов меньше ЭЭГ-коррелятов комплексов «пик – волна» и значимо меньше значений мощности в полосах дельта- и бета-2 – диапазонов частот (p < 0,001).

Вывод. Применение сравнительного ЭЭГ-картирования позволило выявить предикторы эпилептиформной активности у детей и подростков с лимфоидными опухолями во время проведения химиотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети и подростки, лимфоидные опухоли, химиотерапия, судороги, предикторы, электроэнцефалография.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Electroencephalographic predictors of epileptiform activity in children with lymphoid tumors under therapy

E. I. Kuznetsova¹, N. L. Gorbachevskaya^{2,3}

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

²Scientific Centre for Mental Health, Moscow, Russia

³Moscow State University of Psychology & Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Objective. To identify electroencephalographic predictors of symptomatic seizure in children and adolescent with lymphoid tumors during chemotherapy.

Material and methods. EEG results of a study in 20 children aged 7 to 15 years with lymphoid tumors during chemotherapy under the B-NHL-BFM-90/95 и ALL IC-BFM 2002 program are presented. Depending on the presence of clinical manifestations, patients were divided into groups: 1st group (n = 10 without epileptiform signs), 2nd group (n = 10 with epileptiform signs).

Results. In patients of group 1, who did not have clinical manifestations (seizures), the EEG recorded a significantly better, compared with patients of group 2, spectral density in band alpha rhythm and sensorimotor rhythm ($p < 0.001$) and significantly less delta activity and beta frequencies ($p < 0.001$). It was found that, despite the absence of epileptiform signs in the EEG, these patients had fewer EEG correlates of the 'spike-wave' complexes, and significantly less power levels of delta and beta-2 frequency bands ($p < 0.001$).

Conclusions. The use of comparative EEG mapping made it possible to identify predictors of epileptiform activity in children and adolescents with lymphoid tumors during chemotherapy.

KEYWORDS: children, adolescents, lymphoid tumors, chemotherapy, seizure, predictors, electroencephalography.

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

Funding: the study was performed without external funding.

Введение

Применение современных схем иммунохимиотерапии существенно увеличило многолетнюю выживаемость более 90% детей с лимфоидными опухолями (ЛО) [1–4]. Однако интенсивные курсы терапии с системным и интратекальным введением метотрексата (МТХ) в высоких дозах (1–5 г/м²), цитозара, ифосфамида, оказывают побочное влияние на центральную нервную систему (ЦНС) в виде энцефалопатии, неврологических дефицитов, судорог. Непосредственные и отдаленные результаты проводимого противоопухолевого лечения являются важным показателем, который следует учитывать при проведении противоопухолевого лечения [5]. У детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) во время лечения эпилептические приступы возникают в 5,5% наблюдений. Лекарственные препараты, метаболические нарушения, инфекционные процессы, структурные изменения в веществе мозга являются этиологическими факторами судорог у детей с ОЛЛ во время терапии [6]. В нашем предыдущем исследовании мы показали, что у 80% детей с ЛО во время терапии возникали осложнения, такие как головная боль, нарушение сна, страхи, в 8,3% наблюдений развились судороги [7]. Исследование С. Вар (2017) посвящено определению прогностических маркеров эпилепсии на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), выполненной до начала приступа, у детей с синдромом Стерджа – Вебера (нейродерматозом). При этом заболевании часто возникает эпилепсия с плохим неврологическим прогнозом. Показано, что спайки, комплексы «пик – волна» на ЭЭГ могут быть полезным маркером для выявления пациентов с риском развития эпилепсии. Биоэлектрическая активность головного мозга в детском возрасте имеет особенности. В норме у детей 7–8 лет в ЭЭГ преобладают альфа-волны 8 Гц и лучше выражены в затылочных областях. К 9 годам частота альфаритма составляет 9 Гц, а у подростков 13–19 лет – 10 Гц,

с минимальной амплитудой 55 мкВ. С увеличением возраста уменьшается количество медленных волн, это происходит к 9–10 годам и составляет 25%, а у подростков 13–19 лет – 0,5%. Пароксизмальные эффекты, к которым относятся психомоторные варианты паттерна, комплексы «пик – волна», спайки 14–16 Гц составляют у детей 15%, а у подростков – 5% [8].

Актуальным является поиск ранних предпосылок развития эпилептиформных приступов у детей с ЛО. Информативным биологическим методом оценки функционального состояния головного мозга является ЭЭГ. Прогнозирование эпилептиформных нарушений имеет практическое значение при проведении терапии у детей с онкогематологическими заболеваниями.

Цель исследования: поиск электроэнцефалографических предикторов симптоматических эпилептиформных приступов у детей и подростков с лимфоидными опухолями во время терапии.

Материалы и методы

Обследовано 20 детей (12 мальчиков и 8 девочек) в возрасте от 7 до 15 лет (средний возраст 12 лет) с лимфоидными опухолями. Из них 9 – с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и 11 – с ОЛЛ. Все пациенты получали лечение по модифицированным программам B-NHL-BFM-90/95 (B-non-Hodgkin lymphomas Berlin-Frankfurt-Munster-90/95, B-NHL Берлин-Франкфурт-Мюнстер-90/95) и ALL IC-BFM 2002 (Acute Lymphoblastic Leukemia – Intercontinental – Berlin-Frankfurt-Munster 2002 острый лимфобластный лейкоз – межконтинентальный протокол Берлин – Франкфурт – Мюнстер 2002). Программы включают метотрексат в высоких дозах (1–5 г/м²), высокие дозы цитарабина (2–3 г/м²), антрациклины, ифосфамид, винкристин и другие

Признак	Число больных, n = 20		
	Абсолютное число	Процент	
Возраст, лет	12 (от 7 до 15)		
Пол	Мужской	12	60
	Женский	8	40
Диагноз	ОЛЛ	11	55
	НХЛ	9	45

в комбинации с интратекальным введением метотрексата (6–12 мг), цитозара (16–30 мг) и преднизолона (4–10 мг) в зависимости от возраста. При диагностике ОЛЛ у пациентов поражения ЦНС не было. Пациенты разделены на две группы: первую группу составили 10 детей (с НХЛ – 4, с ОЛЛ – 6), у которых жалоб не было. Во вторую группу вошли 10 детей с ЛО, у которых во время терапии развились судороги (см. табл.).

Электроэнцефалограмму регистрировали с помощью 16-канального микропроцессорного нейроконтроля «Нейро-КМ» (Россия). Мостиковые электроды располагали по международной системе «10–20». Запись ЭЭГ проводили в монополярных отведениях в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах. Количественную обработку ЭЭГ осуществляли методом быстрого преобразования Фурье с помощью программного комплекса «Система анализа и картирования электрической активности головного мозга Brainsys» (Россия). Результаты спектрального анализа ЭЭГ представляли в виде абсолютных значений спектральной мощности (Power) и относительных значений спектральной мощности (Power%) на заданных стандартных частотных полосах ЭЭГ от 1 до 30 Гц с шагом 1 Гц.

Для выявления различий между количественными данными с распределением, отличным от нормального для независимых групп, использовали непараметрический метод Манна – Уитни, поскольку именно он был интегрирован в систему сравнения ЭЭГ-файлов. При статистическом анализе использовали пакет программ Statistica 6.0. Статистически значимыми принимали различия с $p < 0,05$.

Результаты

В первой группе при ЭЭГ-исследовании у пациентов регистрировали альфа-ритм частотой 9–10 Гц и амплитудой 50–60 мкВ в отведениях от затылочных областей коры. В отведениях от лобно-центральных областей был невысокий уровень медленноволновой активности, не превышающий по амплитуде основную активность. Эпилептиформных знаков не регистрировали (рис. 1).

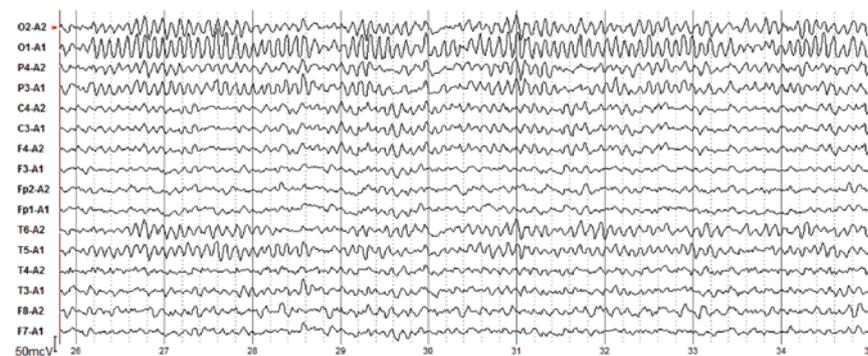


Рисунок 1. ЭЭГ подростка 13 лет (из первой группы, без ЭФА). Диагноз: НХЛ, после курса индукции ремиссии. Жалоб не было. Альфа-ритм частотой 9–10 Гц амплитудой 50–65 мкВ регистрируется в отведениях от теменно-затылочных областей, небольшое количество медленных волн низкой амплитуды – в передних областях. Это соответствует нормальному распределению ритмов.



Рисунок 2. ЭЭГ мальчика 10 лет (из второй группы, с ЭФА). Диагноз: НХЛ, после третьего курса ХТ возникли тонические судороги. Во всех отведениях (лобных, теменных, затылочных, височных) преобладают медленные волны дельта- и тета-диапазона (2–3–4 Гц), основной альфа-ритм не зарегистрирован.

У пациентов второй группы во время терапии развились однократно приступы тонико-клонических судорог. У 1 подростка с ОЛЛ после индукции ремиссии развился менингит, возникли судороги. У 5 подростков приступы были во время фазы интенсификации. У 4 пациентов судороги возникли в фазе консолидации ремиссии, из них у одного подростка с ОЛЛ произошло кровоизлияние в мозжечок. На ЭЭГ детей во второй группе регистрировали низкоамплитудные колебания (менее 30 мкВ), с участками полиритмической активности. Регистрировали патологические типы ЭЭГ с преобладанием медленноволновой дельта-активности во всех отведениях при отсутствии или частичной редукции альфа-ритма (рис. 2).

Количественный анализ ЭЭГ обнаружил различия между группами. Сравнительное ЭЭГ-картирование выявило у пациентов первой группы (без эпилептиформных знаков на ЭЭГ) по сравнению со второй группой (с наличием эпилептиформных знаков на ЭЭГ) значимое уменьшение значений мощности в дельта-полосе частот (3–4 Гц) и бета-2 – полосе (22–26 Гц) области ($p < 0,001$) (рис. 3), обнаружено увеличение значений спектральной мощности (СМ) (Power) в полосе альфа-диапазона частот (8–11 Гц) в затылочных областях, а также увеличение значений СМ сенсомоторного ритма (9–10 Гц) ($p < 0,001$) (рис. 4). Таким образом, в первой группе обнаружено меньше ЭЭГ-коррелятов

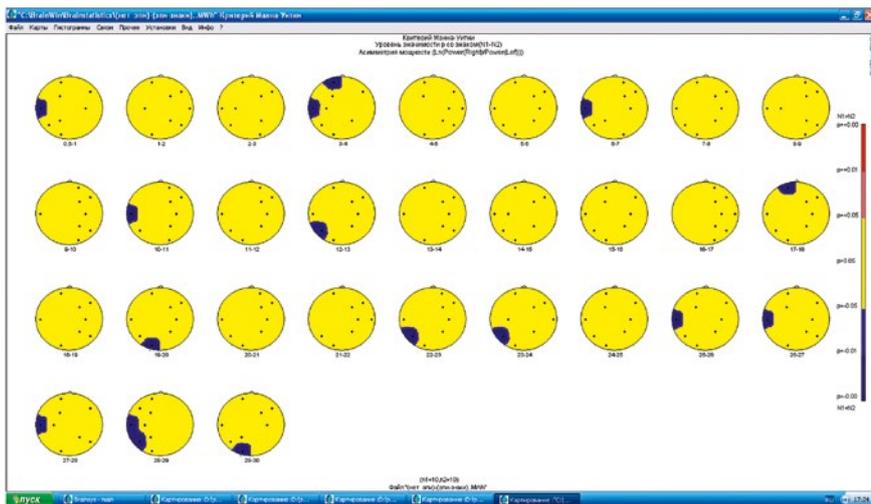


Рисунок 3. Различия асимметрии спектральной мощности ($\ln \{Power \{Right\} / Power \{Left\}\}$) по критерию Манна–Уитни в результате сравнения двух групп ЭЭГ-файлов детей с ЛО во время терапии (нет ЭФА) (N1 = 10) / (ЭФА) (N2 = 10): а) в кругах – диапазоны частот ЭЭГ от 16 зон коры (точки обозначают отведения: вверху показаны лобные области, внизу – затылочные); б) по вертикальной оси справа – уровень значимости p со знаком (N1–N2).

Примечание: в первой группе выявлено значимое уменьшение, по сравнению со второй группой, в полосах дельта- (0,5–1 Гц и 3–4 Гц) и бета-2 (22–26 Гц) – диапазонов в левой височной области ($p < 0,001$).

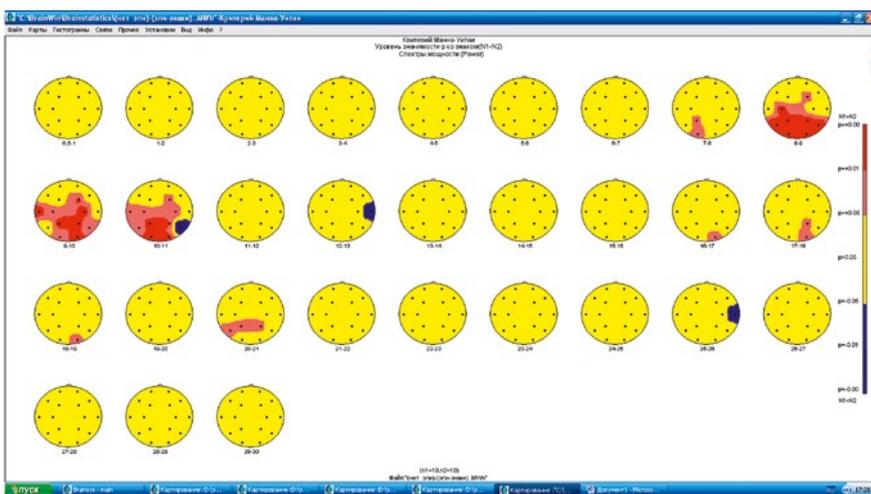


Рисунок 4. Различия спектральной мощности (Power%) по критерию Манна–Уитни в результате сравнения двух групп ЭЭГ-файлов детей с ЛО в период терапии (нет эпи-знаков) (N1 = 10) / (эпи-знаки) (N2 = 10). Обозначения такие же, как на рисунке 1.

Примечание: В первой группе выявлено значимое увеличение, по сравнению со второй группой, в полосе альфа-диапазона (8–11 Гц) в затылочных областях ($p < 0,001$) и теменно-центральных областях ($p < 0,05$).

комплекса ЭФА «пик – волна», то есть уменьшение значений относительной СМ (Power%) в полосах дельта- и бета-2 – частот и увеличение значений мощности в полосе альфа-диапазона частот (рис. 5).

Обсуждение

Одним из осложнений во время проведения терапии у детей с лимфоидными опухолями являются эпилептические приступы. Этиологическими факторами развития острых симптоматических эпилептических приступов могут быть токсические, метаболические, структурные повреждения вещества головного мозга, инфекционные осложнения [9]. В сравнительном ЭЭГ-исследовании некоторые авторы определяли предикторы эпилепсии у больных с височной эпилепсией. В результате у больных с эпилепсией обнаружено усиление, по сравнению со здоровыми, корковой синхронизации за счет увеличения мощности в дельта- и тета-полосах частот, а также в бета-диапазоне [10]. Однако у детей с ЛО эпилептические приступы, возникшие во время терапии, представляют собой принципиально иное состояние с точки зрения патогенеза и прогноза.

Мы провели поиск предикторов эпилептиформных приступов у детей и подростков с ЛО, которые невозможно предсказать по фоновой ЭЭГ. В данном исследовании сравнивали ЭЭГ группы детей с ЛО, у которых не было клинических проявлений, с ЭЭГ группы пациентов, у которых развились однократно во время терапии тонико-клонические судороги. Развитие судорог у детей с ЛО, вероятно, связано с нейротоксичностью препаратов, таких как метотрексат (МТХ) в высоких дозах, особенно при интратекальном введении, винкристин, L-аспарагиназа. Метотрексат индуцирует окислительный стресс и связанное с этим увеличение апоптоза, что подтверждает роль окислительного стресса в развитии нейротоксичности, связанной с введением препарата [11]. В развитии синдромов нейротоксичности, вызванной МТХ, могут играть роль генетические полиморфизмы. Различные аллели генов, участвующих в транспорте МТХ, его клиренсе и метаболизме, могут усиливать проявления токсичности. Кроме того, гены, ответственные за метаболизм фолиевой кислоты, также косвенно могут определять проявления нейротоксичности при лечении МТХ. Так, полиморфизмы метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) C677T (rs1901133) ассоциированы с более частыми проявлениями нейротоксичности МТХ [12, 13]. Механизм нейротоксичности МТХ, вероятно, опосредован рецептором *NMDAR* (N-метил-D-аспарагиновой кислотой). У больных с ОЛЛ при подострой нейротоксичности, ассоциированной с введением МТХ, регистрировали ЭЭГ-паттерн (качественная характеристика) с медленноволновой дельта-активностью. Подобный ЭЭГ-паттерн наблюдали у пациентов с аутоиммунным энцефалитом [14]. Механизм развития эпилепсии у детей с ОЛЛ во время терапии сложен и разнообразен. Вероятно, повышение уровня гомоцистеина в плазме после введения МТХ в высоких дозах может быть причиной эпилепсии [15]. Нейротоксичность, связанная с побочным влиянием МТХ, носит преходящий характер, и большинство пациентов могут получать МТХ в дальнейшем без рецидива острых или подострых симптомов [16]. В большинстве наблюдений внезапно возникшие симптоматические эпилептические приступы обратимы

и не требуют постановки диагноза эпилепсии. Однако в некоторых случаях такие внезапно возникшие приступы во время терапии могут повторяться и быть началом эпилепсии [17].

В данном исследовании у одного подростка с НХЛ после индукции ремиссии развился менингит, который сопровождался судорожным приступом. У другого пациента с ОЛЛ произошло кровоизлияние в мозжечок в сочетании с головной болью в фазе консолидации, вероятно, после применения L-аспарагиназы. Лечение L-аспарагиназой вызывает истощение белка плазмы во время фибринолиза и может приводить к геморрагическим цереброваскулярным заболеваниям. Винкристин действует на гипоталамус и вызывает увеличение секреции антидиуретического гормона, что приводит к гипонатриемии, электролитным нарушениям, вызывая судороги [18].

В нашем исследовании дети и подростки с ЛО получали одинаковые схемы терапии, однако у одних детей не было клинических проявлений, а у других возникли во время терапии однократно приступы тонико-клонических судорог.

В данном исследовании количественное ЭЭГ-сравнение двух групп выявило различия. У пациентов в первой группе, у которых не было клинических проявлений, по сравнению со второй группой, лучше выражен альфа-ритм в затылочных областях и сенсомоторный ритм, меньше бета-составляющих и дельта-волн. Эти дети хорошо переносили лечение, но у 2 больных с ОЛЛ возникла головная боль, у 1 подростка – в фазе индукции ремиссии и у 1 девочки – в период консолидации.

При изучении головной боли Я. Б. Скиба и соавт. показали, что у более чем половины взрослых больных с онкогематологическими заболеваниями, направляемых для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в анамнезе имелась головная боль (ГБ). Среди первичных ГБ наиболее распространенной формой (в 1/4 наблюдений) была мигрень. Среди вторичных ГБ – постпункционная ГБ (менее 1/6), в 1/4 наблюдений имелись две, и более форм ГБ. Кроме того, показано, что ни один параметр онкогематологического заболевания не ассоциирован с наличием ГБ и не коррелировал с ко-

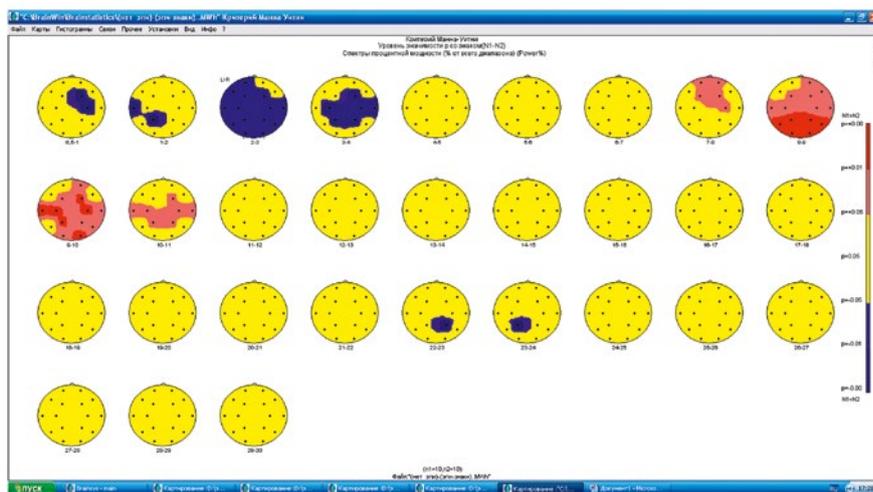


Рисунок 5. Различия относительной спектральной мощности (Power%) по критерию Манна-Уитни в результате сравнения двух групп ЭЭГ-файлов детей с ЛО в период терапии (нет эпи-знаков) (N1 = 10) / (эпи-знаки) (N2 = 10). Обозначения те же.

Примечание: в первой группе выявлено значимое уменьшение, по сравнению со второй группой, мощности в полосе дельта-активности (2–3 Гц) диапазона по всем областям ($p < 0,001$) и бета-2 – активности (22–24 Гц) в теменных областях ($p < 0,001$) и увеличение значений мощности альфа-полосы (8–9 Гц) в затылочных областях ($p < 0,001$), а также альфа-активности (9–10 Гц) в теменно-центральных областях ($p < 0,001$).

личеством форм ГБ [19]. Интратекальная химиотерапия вводится инвазивно путем люмбальной пункции с терапевтической целью. Постпункционная ГБ может возникать в связи с самой люмбальной пункцией и токсическим влиянием химиопрепаратов. В некоторых случаях нейротоксичность может приводить к судорогам и энцефалопатии.

В нашем исследовании в первой группе выявлено значимое уменьшение, по сравнению с показателями во второй группе, мощности в дельта- и бета-полосах частот в левой височной области ($p < 0,001$). Выявленные значимые различия между группами соответствовали тому, как раскладываются на частотные составляющие эпилептиформный комплекс «спайк – волна» (бета – 17–19 Гц и дельта – 3 Гц). Таким образом, эпилептиформные разряды «спайк – волна» являются предикторами симптоматических эпилептических приступов у детей и подростков с ЛО во время терапии.

У детей с ЛО изменения функциональной активности мозга обусловлены токсическим влиянием опухолевого процесса и сопутствующими расстройствами нейромедиаторного обмена, а также влиянием противоопухолевого лечения на функции ЦНС. В нашем предыдущем исследовании (Е. И. Кузнецова, Н. Л. Горбачевская; 2005) показано токсическое влияние опухолевого процесса и терапии на функции ЦНС у детей и подростков с ЛО. До начала лечения в сыворотке крови были повышены уровни общей токсичности и нейротоксичности. На ЭЭГ имелись диффузные изменения с наличием билатеральных вспышек дельта- и тета-волн с преобладанием в лобных областях, из них у 1/3 – значительные изменения. Количественный анализ ЭЭГ выявил значимое увеличение, по сравнению со здоровыми детьми, значений мощности в дельта- и тета-диапазонах и уменьшение мощности альфа- и бета-составляющих ($p < 0,050$). Корреляционный анализ выявил обратную зависимость между повышением уровня общей токсичности и снижением мощности в альфа-полосе частот ($r = -0,63$; $p < 0,050$), что свидетельствовало о токсическом влиянии опухолевого процесса на функции ЦНС. После индукции ремиссии снижались уровни общей токсичности до нормальных значений, однако после применения МТХ в высоких дозах (1–5 г/м²) повышался уровень показателя нейротоксичности. В ЭЭГ выявлена отрицательная динамика в виде уменьшения, по сравнению с началом лечения, значений мощности в альфа-полосе частот и увеличения значений мощности в бета-2 – полосе ($p < 0,050$). Обнаруженная корреляция между высоким уровнем нейротоксичности и значениями мощности бета-2 – составляющих ($r = 0,55$; $p < 0,001$) отражала токсическое влияние терапии на функции ЦНС [20].

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные позволяют предположить, что у пациентов с ЛО развитие эпилептиформных приступов во время лечения связано с применением МТХ в высоких дозах, инфекционными процессами, цереброваскулярными нарушениями.

Заключение

Применение сравнительного ЭЭГ-картирования позволило выявить предикторы симптоматических эпилептических приступов у детей и подростков с ЛО, которые невозможно предсказать по фоновой ЭЭГ. У тех пациентов с ЛО, у которых не было клинических проявлений в период химиотерапии, имелся значимо лучший, по сравнению с пациентами с клиническими проявлениями, альфа-ритм, сенсомоторный ритм ($p < 0,001$) и значимо меньше было дельта-активности и бета-составляющих ($p < 0,001$). Несмотря на отсутствие эпилептиформных знаков на ЭЭГ, у них выявлено меньше ЭЭГ-коррелятов комплексов «пик – волна», значимо меньше значений мощности в полосах дельта- и бета-2 – частот ($p < 0,001$).

Выводы

ЭЭГ-предикторы эпилептических приступов следует учитывать при подготовке к лечению детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями. По данным ЭЭГ можно прогнозировать развитие эпилептиформных приступов как осложнение лечения у детей и подростков с ЛО. Эпилептические разряды на ЭЭГ являются важными предикторами повторных судорог.

Список литературы / References

1. J Volejnikova, M Jarosova, D Pospisilova, Z Novak, J Vrbkova, M Hajdich, V Mihal. Treatment and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia on protocols ALL-BFM 90, 95 and ALL IC-BFM 2002: a retrospective single-center study from Olomouc, Czech Republic. *Neoplasma*. 2016; 63 (3): 456–61. DOI: 10.14149/316_150910N482.
2. Алексерова Г. А., Шервашидзе М. А., Попа А. В., Валиев Т. Т., Курдюков Б. В., Батманова Н. А., Менткевич Г. Л. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкопедиатрия*. 2016. Том 3. № 4. С. 302–308. Alexserova G. A., Shervashidze M. A., Popa A. V., Valiev T. T., Kurdyukov B. V., Batmanova N. A., Mentkevich G. L. Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children according to the ALL IC-BFM 2002 protocol. *Oncopediatrics*. 2016. V. 3. No. 4. P. 302–308 (In Russ.).
3. Валиев Т. Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2020. Т. 99. № 4. С. 35–41. Valiev T. T. Burkitt's lymphoma in children: 30 years of therapy. *Pediatrics. Journal n.a. G. N. Speransky*. 2020. V. 99. No. 4. P. 35–41 (In Russ.).
4. Шервашидзе М. А., Валиев Т. Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. *Онкогематология*. 2020. Т. 15. № 3. С. 12–26.

Сведения об авторах

Кузнецова Елена Ивановна, д. б. н., с. н. с. отделения функциональной диагностики Научно-исследовательского института клинической онкологии им. академика РАМН и РАН Н. Н. Трапезникова¹. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9341-316X

Горбачевская Наталья Леонидовна, д. б. н., проф., в. н. с. лаборатории нейрофизиологии², рук. научно-образовательного центра³. E-mail: gorbachevskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8558-9007

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

²ФГБУ «Научный центр психического здоровья» Минздрава России, Москва

³Научно-образовательный центр нейробиологической диагностики наследственных психических заболеваний ФГБОУ ВО «Московский государственный психолого-педагогический университет», Москва

Автор для переписки: Кузнецова Елена Ивановна. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru

- Shervashidze M. A., Valiev T. T. Improving treatment programs for acute lymphoblastic leukemia in children: focus on minimal residual disease. *Oncohematology*. 2020. V. 15. No. 3. P. 12–26.
5. Зюева Г. Е., Валеев Т. Т., Гавриленко Т. Ф., Моисеенко Е. И., Медведевская Е. Г., Михайлова С. Н., Синягина Ю. В. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная онкология*. 2016. Т. 18. № 1. С. 55–60.
 6. Zaeva G. E., Valiev T. T., Gavrilenko T. F., Moiseenko E. I., Medvedovskaya E. G., Mikhailova S. N., Sinyagina Yu. V. Long-term effects of therapy of malignant tumors in children: 35 years of experience in clinical observations. *Modern Oncology*. 2016. V. 18. No. 1. P. 55–60.
 7. Sliwa-Tytka P., Kaczmarek A., Lejman M., Zavitkovska J. Neurotoxicity Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy. *Int J. Mol. Sci.* 2022; 23 (10), 5515. <https://doi.org/10.3390/ijms23105515>
 8. Кузнецова Е. И. Нейробиологические характеристики нейротоксичности у детей с лимфоидными опухолями при программной терапии. Дисс. докт. ... биол. наук. М. 2014. 237 с. Kuznetsova E. I. Neurobiological characteristics of neurotoxicity in children with lymphoid tumors during program therapy. *Diss. Doctor of Biol. Sciences*. M. 2014. 237 p. (In Russ.)
 9. Bar C., Kaminska A., Nabbout R. Spikes might precede seizures and predict epilepsy in children with Sturge-Weber syndrome: A pilot study. *Epilepsy Res.* 2018; 143: 75–78. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.03.005
 10. Beghi E., Carpio A., Forsgren L., et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010; 51 (4): 671–5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>
 11. Nayak C. S., Mariyappa N., Majumdar K. K., et al. Heightened background cortical synchrony in patients with epilepsy: EEG phase synchrony analysis during awake and sleep stages using novel ensemble measure. *Clin EEG Neurosci.* 2018; 49 (3): 177–186. DOI: 10.1177/1550059417696559.
 12. Taylor O. A., Hockenberry M. J., McCarthy K., et al. Evaluation of biomarkers of oxidative stress and apoptosis in Patients with Severe Methotrexate Neurotoxicity: A Case Series. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2015; 32 (5): 320–5. DOI: 10.1177/1043454214563409.
 13. Cohen I. J. Methotrexate-associated alterations of the folate and methyl-transfer pathway in the CSF of ALL patients with and without symptoms of neurotoxicity. *Pediatr Blood Cancer.* 2009. Vol. 53. No. 1. P. 127–128.
 14. Гурьева О. Д., Савельева М. И., Валиев Т. Т. Обзор фармакогенетических аспектов токсичности метотрексата и 6-меркаптопурина при лечении острого лимфобластного лейкоза у детей. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021. Т. 8. № 3. С. 79–85. Guryeva O. D., Savelyeva M. I., Valiev T. T. Review of pharmacogenetic aspects of the toxicity of methotrexate and 6-mercaptopurine in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021. Vol. 8, No. 3. P. 79–85 (In Russ.).
 15. Schmidt L. S., Kjaer T. W., Schmiegelow K., et al. EEG with extreme delta brush in young female with methotrexate neurotoxicity supports NMDA receptor involvement. *Euro J Paediatr Neurol.* 2017; 21 (5): 795–797. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.05.008.
 16. Kishi S., Griener J., Cheng C., Das S., Cook EH, Pei D., et al. Homocysteine, pharmacogenetics, and neurotoxicity in children with leukemia. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 3084–91. DOI: 10.1200/jco.2003.07.056.
 17. Li R., Tang J. H., Ji-Hong Tang, Zhang B. B., et al. Analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia with epilepsy seizures. *Front Neurol.* 2022; 13: 824268. DOI: 10.3389/fneur.2022.824268.
 18. Bhojani D., Sabin N. D., Pei D., Yang J. J., Khan R. B., et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (9): 949–59. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0808.
 19. Banerjee J. S., Heyman M., Palomaki M., Lähteenmäki P., Arola M., Riikonen P. V., et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Risk Factors and Impact on the Outcome in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Nordic Protocols. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018; 40: e13–8. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001009.
 20. Скиба Я. Б., Полушин А. Ю., Владовская М. Д. Частота встречаемости различных форм головной боли у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями перед проведением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский неврологический журнал*. 2022; 27 (1) 80–87. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-1-80-87>
 21. Skiba Ya. B., Polushin A. Yu., Vladovskaya M. D. The incidence of various forms of headache in adult patients with oncohematological diseases before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Russian Neurological Journal*. 2022; 27 (1) 80–87. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-1-80-87> (In Russ.)
 22. Кузнецова Е. И., Горбачевская Н. Л., Байкова В. Н., и др. Связь ЭЭГ и биохимических показателей у детей с лимфобластными опухолями. *Нейрохимия*. 2005. Т. 22. № 2. С. 131–138. Kuznetsova E. I., Gorbachevskaya N. L., Baikova V. N., et al. Relationship between EEG and biochemical parameters in children with lymphoblastic tumors. *Neurochemistry*. 2005. V. 22. No. 2. Pp. 131–138 (In Russ.).

Статья поступила / Received 28.12.22
Получена после рецензирования / Revised 21.03.23
Принята в печать / Accepted 28.03.23

About authors

Kuznetsova Elena I., DBo Sci (habil.), senior researcher at Dept of Functional Diagnostics of Research Institute of Clinical Oncology n.a. academicians of RAMS and RAS N. N. Trapeznikov¹. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9341-316X

Gorbachevskaya Natalya L., DBo Sci (habil.), professor, leading researcher at Laboratory of Neurophysiology², head of Scientific and Educational Centre for Neurobiological Diagnosis of Hereditary Mental Diseases³. E-mail: gorbachevskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8558-9007

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

²Scientific Centre for Mental Health, Moscow, Russia

³Moscow State University of Psychology & Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Kuznetsova Elena I. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru

Для цитирования: Кузнецова Е. И., Горбачевская Н. Л. Электроэнцефалографические предикторы эпилептиформной активности у детей с лимфоидными опухолями при программной терапии. *Медицинский алфавит*. 2023; (10): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-35-40>.

For citation: Kuznetsova E. I., Gorbachevskaya N. L. Electroencephalographic predictors of epileptiform activity in children with lymphoid tumors under therapy. *Medical alphabet*. 2023; (10): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-35-40>.



Оценка влияния аналогов соматостатина на беременность и лактацию

Р. В. Орлова^{1,2}, А. В. Андросова^{1,2}, А. К. Иванова², Н. П. Беляк^{1,2}, С. И. Кутукова^{2,3}, А. В. Катышева¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Аналоги соматостатина (АСС) – это группа препаратов, которая подавляет секрецию гормона роста, как патологически повышенную, так и вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Кроме того, препарат может подавлять секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, серотонина, тиреотропина. В настоящее время имеются ограниченные данные о том, что применение АСС влияет на фертильность. В связи с этим врач может столкнуться с вопросом реализации пациентом репродуктивной функции на фоне системного применения АСС.

Цель. Решение данного вопроса подразумевает тщательное изучение влияния данной группы препаратов на здоровье матери и плода. Также крайне важно понимание, имеется ли для введения АСС то самое безопасное «терапевтическое окно». В статье систематизирована информация по применению АСС у беременных и на фоне лактации.

Материалы и методы. В статье анализируются работы Н. С. Бакшеева, Л. К. Курицыной, Е. Г. Ивашкина, приводятся исследования по оценке репродуктивной функции у животных, а также клинические наблюдения пациентов.

Результаты. В статье сделаны выводы: повышение серотонина на фоне беременности, которое может быть связано с перерывом в терапии аналогами соматостатина, может привести к повышению риска развития «карциноидного сердца», а также может вызывать снижение тревожных реакций у потомков. На основе клинических наблюдений пациенток с диагнозом «нейроэндокринная опухоль желудка» делается предположение о том, что введение аналогов соматостатина на раннем сроке беременности может спровоцировать самопроизвольное прерывание беременности.

Выводы. Вопрос о применении АСС в период беременности остается открытым и требует дальнейших наблюдений, но, основываясь на уже известных нам исследованиях, можно предположить, что имеется достаточно данных (по ограниченному числу пациентов), указывающих на отсутствие нежелательных эффектов АСС на течение беременности или здоровье плода (новорожденного).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, лактация, грудное вскармливание, аналоги соматостатина, ланреотид, соматулин, октреотид, репродуктивная функция, противопоказания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of effect of somatostatin analogs on pregnancy and lactation

R. V. Orlova^{1,2}, A. V. Androsova^{1,2}, A. K. Ivanova², N. P. Belyak^{1,2}, S. I. Kutukova^{2,3}, A. V. Katysheva¹

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia

³First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Relevance. Somatostatin analogues (SSA) are a group of drugs that suppress the secretion of growth hormone, both pathologically increased and caused by arginine, exercise and insulin hypoglycemia. In addition, the drug can suppress the secretion of insulin, glucagon, gastrin, serotonin, thyrotropin. Currently, there is limited evidence that the use of SSA affects fertility. In this regard, the doctor may be faced with the issue of the patient's reproductive function against the background of systemic use of SSA.

Target. The solution to this issue involves a thorough study of the effect of this group of drugs on the health of the mother and fetus. It is also extremely important to understand whether there is the safest 'therapeutic window' for the introduction of SSA. The article systematizes information on the use of SSA in pregnant women and against the background of lactation.

Materials and methods. The article analyzes the works of N. S. Baksheeva, L. K. Kuritsyna, E. G. Ivashkin, studies on the evaluation of reproductive function in animals, as well as clinical observations of patients are presented.

Results. The article concludes that an increase in serotonin during pregnancy, which may be associated with a break in therapy with somatostatin analogues, may lead to an increased risk of developing «carcinoid heart», and may also cause a decrease in anxiety reactions in offspring. Based on clinical observations of patients diagnosed with a neuroendocrine tumor of the stomach, it is suggested that the introduction of somatostatin analogues at an early stage of pregnancy can provoke spontaneous abortion.

Conclusions. The question of the use of SSA during pregnancy remains open and requires further observation, but based on the studies already known to us, it can be assumed that there is enough data (on a limited number of patients) indicating the absence of undesirable effects of SSA on the course of pregnancy or the health of the fetus / newborn.

KEYWORDS: pregnancy, lactation, breastfeeding, somatostatin analogues, lanreotide, somatulin, octreotide, reproductive function, contraindications.

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

Введение

Аналоги соматостатина (АСС) – это группа препаратов, которая подавляет секрецию гормона роста, как патологически повышенную, так и вызываемую аргинином,

физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Кроме того, препарат может подавлять секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, серотонина. Также данная группа препаратов подавляет секрецию тиреотропина,

вызываемую тиреолиберин. Основные показания для назначения аналогов соматостатина – секретирующие эндокринные опухоли.

В настоящее время имеются ограниченные данные о том, что применение аналогов соматостатина влияют на фертильность. В связи с этим врач может столкнуться с вопросом о реализации пациентом репродуктивной функции на фоне системного применения аналогов соматостатина. Его решение подразумевает тщательное изучение влияния данной группы препаратов на здоровье матери и плода. Также крайне важно понимание, имеется ли для введения аналогов соматостатина то самое безопасное «терапевтическое окно».

В противопоказаниях у аналогов соматостатина, как и при большинстве противоопухолевых препаратов, значатся беременность и лактация. Однако клинических исследований безопасности применения аналогов соматостатина при беременности не проводилось.

В данной статье мы попытаемся систематизировать информацию про применение аналогов соматостатина у беременных и на фоне лактации.

Риски повышения хромогранина и серотонина у беременных

Для пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО), у которых аналоги соматостатина применяются как с лечебной целью, так и с целью коррекции карциноидного синдрома, присутствует риск повышения биомаркеров (хромогранина А, серотонина) в связи с перерывом во введении препарата.

В связи с этим следует оценить возможные осложнения, которые могут возникнуть для матери и плода при повышении вышеперечисленных биомаркеров.

Н. С. Бакшеев и др. [1] в 1970 году опубликовали работу, в которой показали, что концентрация 5-гидрокситриптамина (серотонина) в крови нарастает прямо пропорционально с прогрессированием беременности. Повышение уровня серотонина и параллельное возрастание метаболического ацидоза в крови здоровых беременных до определенной степени являются компенсаторно-приспособительными реакциями организма. В 1979 году были опубликованы результаты исследования Л. К. Курицыной [2], в котором изучалась корреляция между уровнем серотонина и газами крови, кислотноосновным равновесием, гемодинамикой у беременных с сердечно-сосудистой патологией. Перед исследователями в данной работе стояла задача изучить уровень серотонина у здоровых беременных и беременных с сердечно-сосудистой патологией и его корреляционные взаимоотношения с показателями кислотноосновного равновесия и газами крови. Оказалось, что с прогрессированием беременности и сердечно-сосудистой недостаточности возрастает уровень серотонина, который был более высоким у больных с легочной гипертензией. Понижение оксигенации артериальной крови у обследованных больных находится в обратной коррелятивной зависимости от уровня серотонина. Венозная гипоксемия, находящаяся в обратной коррелятивной зависимости от уровня 5-гидрокситриптамина, объясняется тем, что при малом минутном объеме крови происходит компенсаторное повышение использования тканями кислорода.

Снижение количества углекислого газа в крови, а также его парциального давления отражает ухудшение

окислительно-восстановительных процессов в тканях. Гипокапния, по-видимому, – компенсаторное явление при метаболическом ацидозе. Эти изменения находятся в достоверной обратной коррелятивной зависимости от уровня серотонина. Таким образом, можно отметить, что с прогрессированием беременности и сердечной недостаточности в крови матери на фоне хронической гипоксии увеличивается количество недоокисленных продуктов, межтучного обмена. Эти изменения находятся в достоверной обратной коррелятивной зависимости от уровня серотонина крови.

У здоровых женщин с прогрессированием беременности наблюдалось повышение уровня серотонина в крови и снижение основных резервов крови. Эти изменения находились в более слабой обратной коррелятивной зависимости от уровня серотонина по сравнению с таковыми у беременных с патологией сердца.

Прогрессирование беременности особенно не отражалось на насыщении венозной крови кислородом. Однако к концу беременности выявлено снижение оксигенации, артериальной крови, что отмечено и другими авторами [1]. Эти изменения находятся в достоверной обратной корреляционной зависимости от уровня серотонина в крови.

Крайне интересным представляются результаты исследования группы российских ученых во главе с Е. Г. Ивашкиным, которые опубликованы в 2019 году [3]. Учеными была проверена гипотеза о том, что 5-НТ (серотонин или 5-гидрокситриптамин) служит субстратом для опосредованного транслютаминазой трансамидирования ядерных белков у ранних эмбрионов как позвоночных, так и беспозвоночных. Было доказано, что уровень серотониновой иммунореактивности (5-НТ-ir) в ядрах клеток увеличивается при повышении концентрации 5-НТ у эмбрионов морских ежей, моллюсков и костистых рыб. Соответственно фармакологическое ингибирование активности транслютаминазы приводило к снижению как яркости, так и ядерной локализации окрашивания анти-5-НТ. Исследователи идентифицировали специфический и яркий 5-НТ-ir в ядрах, относящийся к подмножеству различных типов клеток – эктодермальных и энтодермальных, макро- и микромеров и бластомеры. Вестерн-блот и дот-блот подтвердили наличие эпителиев 5-НТ-ir в нормальных эмбрионах всех исследованных видов. Экспериментальное повышение уровня 5-НТ приводило к усилению сигнала, связанного с 5-НТ-ir, на пятнах видоспецифическим образом. Полученные результаты показывают, что 5-НТ участвует в транслютаминаза-зависимом моноаминилировании ядерных белков, и предполагают ядерное серотонилирование как возможный механизм регуляции на ранних стадиях эмбрионального развития. Результаты показывают, что этот путь законсервирован в развитии как позвоночных, так и беспозвоночных.

Повышенный уровень серотонина в критический период формирования надпочечников тормозит дифференцировку предшественников в хромоаффинные клетки и приводит к уменьшению как размеров надпочечников, так и количества зрелых клеток в них у плодов мышей и крыс. Уменьшение надпочечников происходило за счет уменьшения объема медуллы, но не кортекса. Предполагается, что обнаруженный механизм изменения дифференцировки включает в себя активацию серотонинового рецептора третьего типа, находящегося на клетках-предшественниках хромоаффинных

клеток. Уменьшение размера надпочечников сохранялось до 3 месяцев и сопровождалось снижением содержания адреналина и норадреналина (а также их метаболитов) в надпочечниках и в плазме крови, а также в соответствующем снижении тревожных реакций у потомков.

Из приведенных выше исследований можно сделать следующие выводы: повышение серотонина на фоне беременности, которое может быть связано с перерывом в терапии аналогами соматостатина, может привести к повышению риска развития «карциноидного сердца», а также вызывать снижение тревожных реакций у потомков (в связи с влиянием на надпочечники плода).

Michalina Bralewska *et al.* [4] в 2021 году провели исследование, направленное на изучение корреляции концентрации хромогранина А в плаценте и развития такого грозного осложнения у беременных, как преэклампсия.

Хотя преэклампсия уже давно признана состоянием, влияющим на поздние сроки беременности, мало что известно о ее патогенезе и лечении. Плацента выделяет ряд гормонов и молекул, влияющих на течение беременности, одним из которых является хромогранин А – растворимый белок, секретируемый главным образом хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников. Его роль при беременности и связанных с ней расстройствах остается неясной. Таким образом, основной целью предлагаемого исследования является определение того, связан ли хромогранин А с возникновением преэклампсии. Образцы плаценты были собраны у 102 пациенток с преэклампсией и 103 здоровых людей из контрольной группы, а экспрессия гена хромогранина А была измерена с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Было обнаружено, что экспрессия гена хромогранина А в исследуемой группе значительно выше, чем в контроле. Анализы белков показали, что хотя концентрация хромогранина А в образцах плаценты существенно не отличалась, уровень катестатина был значительно ниже в образцах, полученных от женщин с преэклампсией, по сравнению с контрольной группой. Это исследование впервые показывает, что уровень экспрессии гена хромогранина А связан с преэклампсией. Более того, снижение уровня катестатина, играющего защитную роль в развитии артериальной гипертензии, может быть маркером развития преэклампсии.

Исследования на животных

В исследованиях по оценке репродуктивной функции у животных наблюдалась меньшая выживаемость эмбрионов (плодов) у беременных крыс и крольчих в результате подкожного применения препарата в дозах, которые соответственно в 5 и 2 раза превышали максимальную рекомендуемую дозу для человека. В исследовании по оценке течения беременности у крыс, получавших подкожные инъекции ланреотида в дозе 30 мг/кг каждые 2 недели, наблюдалась меньшая выживаемость эмбрионов (плодов). В исследовании у беременных крольчих, получавших подкожные инъекции в дозе 0,45 мг/кг в сутки, наблюдались меньшая выживаемость плодов и повышенная частота развития патологий скелета и мягких тканей у плодов. На основании результатов исследований у беременных крыс ланреотид может снижать фертильность у самок с репродуктивным потенциалом. Для указанных

популяций рассчитанный сопутствующий риск основных пороков развития и выкидыша не установлен. Все беременности сопровождаются риском пороков развития, выкидыша или других нежелательных исходов. В США рассчитанный сопутствующий риск основных пороков развития и выкидыша при клинически подтвержденной беременности составляет соответственно 2–4% и 15–20% в общей популяции.

Применение ланреотида (lantreotidum) на фоне беременности при акромегалии

В связи с активным использованием АСС для лечения акромегалии имеет смысл провести в статье анализ литературы, в которой разбираются случаи применения АСС на фоне беременности у пациенток с акромегалией.

Имеются ограниченные данные, указывающие на безопасность и эффективность АСС во время беременности у пациенток с акромегалией или НЭО.

Анализ литературных источников [5] показал, что при приеме АСС нормальная беременность сопровождается изменениями гормональной активности гипофиза и его увеличением.

Ввиду ограниченных данных по безопасности в клинических рекомендациях Общества эндокринологов по ведению пациенток с акромегалией указано, что лечение АСС длительного действия прекращают примерно за 2 месяца до попыток зачатия, а во время лечения АСС необходимо использовать средства контрацепции.

P. Caron *et al.* в 2010 году [6] опубликовали результаты исследования, в котором изучали течение 64 беременностей (в том числе четыре беременности двойней) у 59 женщин с акромегалией (возраст 19–38 лет), из них 37 и 27 пациенток ранее получали АСС в качестве монотерапии или в комбинации с агонистами дофаминовых рецепторов соответственно. Средняя доза ланреотида составила 45 + 34 мг в месяц (\pm стандартное отклонение). После подтверждения беременности лечение АСС было отменено (группа 1, $n = 34$) или продолжено (группа 2, $n = 30$) в течение $18,6 \pm 13,9$ недели беременности. Женщины родили 67 здоровых малышей без клинических пороков развития; 1 плод (беременность двойней) погиб на 26-недельном сроке. Между группами отсутствовали значимые различия в изменениях гипофиза, по результатам магнитно-резонансной томографии, или в частоте развития гестационной гипертензии, гестационного диабета или дефектов поля зрения. Головные боли наблюдались чаще при отмене АСС после подтверждения беременности ($p = 0,047$). Между группами отсутствовали значимые различия в средней массе ребенка при рождении (группа 1: 3411 ± 551 г; группа 2: 3152 ± 554 г; $p = 0,19$), однако применение АСС во время беременности коррелировало со значимо большей частотой рождения маленьких для гестационного возраста младенцев (группа 1: 0/17, группа 2: 5/19; $p = 0,04$).

M. Vialon *et al.* [7] в 2019 году в рамках одноцентрового исследования изучили распространенность гестационного диабета на примере 14 беременностей у 11 женщин с акромегалией (медианный возраст на момент зачатия – 34 года; диапазон: 27–40 лет), которые получали лечение АСС после хирургического вмешательства на гипофизе ($n = 6$) или в качестве первичной терапии ($n = 5$). В 13 случаях лечение было прекращено после подтверждения

беременности. У одной женщины во время беременности диагностировали акромегалию; пациентка получала лечение октреотидом длительного действия с 12-й по 18-ю неделю беременности. До беременности сахарный диабет отсутствовал у всех женщин. Гестационный диабет был диагностирован в 7 (50%) беременностях у 6 женщин (у одной пациентки гестационный наблюдался во время обеих беременностей) на основании концентрации глюкозы в крови натощак ($n = 5$) или по результатам орального глюкозотолерантного теста ($n = 2$). До наступления беременности неконтролируемые уровни инсулиноподобного фактора роста первого типа (ИФР-1) отмечены у 4 женщин с гестационным диабетом и у двух женщин без гестационного диабета. Пациентки, у которых впоследствии развился гестационный диабет, были незначительно старше, а также еще до беременности имели повышенный индекс массы тела ($p = 0,02$). В среднем масса тела при рождении (в процентилях) составила 48,7 у женщин с гестационным диабетом и 69,4 – у женщин без гестационного диабета.

Стоит отметить, что в двух статьях, рассмотренных выше, авторы идентифицировали случаи беременности в результате поиска литературных источников. Следовательно, некоторые случаи, описанные в этих публикациях, могут перекликаться.

Y. Khan *et al.* [8] в 2010 году опубликовал клинический случай применения ланреотида во время беременности с 10-летним периодом последующего наблюдения. Наблюдение осуществлялось за 25-летней женщиной, которой провели операцию на гипофизе по поводу акромегалии с последующей терапией октреотидом, затем ланреотидом. Несмотря на рекомендации отменить ланреотид, пациентка продолжила лечение ланреотидом. Беременность протекала без осложнений, ребенок родился здоровым. Когда пациентка вновь забеременела, она прекратила лечение ланреотидом на 4-м месяце беременности. Концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) увеличилась, однако показатели поля зрения и МРТ-снимки были в пределах нормы. После рождения здорового мальчика пациентка возобновила лечение ланреотидом, уровни ИФР-1 снизились. У обоих детей наблюдалась нормальная масса тела при рождении, какие-либо врожденные пороки развития отсутствовали, постнатальное развитие протекало без особенностей.

Группа французских исследователей во главе с L. Ven Salem Nachmi [9] в 2010 году опубликовала описание клинического случая 26-летней женщины с ГР-секретирующей макроаденомой гипофиза, которой провели трансфеноидальное хирургическое лечение. У пациентки наблюдалась персистирующая акромегалия на фоне интраселлярной опухоли. Впоследствии женщина получала лечение ланреотидом, которое было прекращено через год на момент подтверждения беременности. Во время беременности наблюдался прогрессирующий рост концентрации ИФР-1, опухолевый синдром или зрительные расстройства отсутствовали, метаболические осложнения также не обнаружены. Пациентка родила здорового ребенка в запланированный срок. В послеродовой период уровень ИФР-1 был в норме. Во время беременности не наблюдалось значимое увеличение аденомы гипофиза.

D. Teltaev *et al.* [10] в 2017 году опубликовали клиническое наблюдение 22-летней женщины с акромегалией,

которая забеременела во время лечения ланреотидом. На 6-й неделе беременности ланреотид был отменен. Во время беременности концентрации ГР и ИФР-1 оставались в пределах нормы. Пациентка родила здорового ребенка без осложнений, однако после беременности наблюдался регресс акромегалии.

A. M. Hannon *et al.* [11] в 2019 году описали случай применения октреотида у пациентки с акромегалией, выявленной на 11-й неделе беременности. У женщины 32 лет отмечалась крупная макроаденома, проникающая в супраселлярную цистерну, на 20-й неделе беременности развилась битемпоральная гемианопсия. Пациентка отказалась от операции, ей было назначено лечение октреотидом 100 мкг 3 раза в сутки подкожно, приведшее к нормализации полей зрения после 2 недель терапии. Дальнейшее уменьшение полей зрения на 24-й неделе беременности заставило увеличить дозу октреотида до 150 мкг 3 раза в сутки; зрение оставалось стабильным до конца беременности. На сроке 14 недель был диагностирован гестационный диабет, а с 22-й недели назначен инсулин. Других акушерских осложнений не было, рост плода продолжался до конца беременности. Проведено плановое кесарево сечение на сроке 34 недели, масса тела плода при рождении составляла 3,2 кг, 9 баллов по шкале Апгар, врожденных аномалий не выявлено. Менструальный цикл после родов регулярный. Женщине назначили октреотид пролонгированного действия в дозе 40 мг и направили на операцию. Через 2 года после родов ребенок развивался нормально. Впервые было описано возникновение акромегалии во время беременности и улучшение параметров периметрии октреотидом [27].

Единичные клинические случаи применения АСС у пациенток с НЭО на фоне беременности, описанные в мировой литературе

Группа исследователей во главе с G. Meoni [12] в 2020 году описала течение беременностей у двух пациенток с НЭО желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, которые получали ланреотид на всем протяжении беременности. Описаны благоприятные исходы как для матери, так и для ребенка в обоих наблюдениях.

В первом случае 41-летняя женщина получила четыре введения ланреотида в дозе 120 мг до выявления беременности на 12-недельном сроке. Поскольку на фоне проводимого лечения АСС удалось достигнуть стабилизации опухолевого процесса, терапию ланреотидом продолжили, а пациентка подлежала регулярному мониторингу для оценки развития плода и измерения концентрации глюкозы в крови. Беременность была осложнена токсикозом и гипертоническим кризом. В связи с гипертоническим кризом потребовалось проведение кесарева сечения на 35-недельном сроке. Тем не менее пациентка родила здорового ребенка.

Во втором случае 37-летняя женщина получила 24 введения препарата ланреотид в дозе 120 мг до выявления беременности на 8-недельном сроке. Поскольку заболевание стабилизировалось, терапию ланреотидом продолжили, и на 39-й неделе посредством кесарева сечения родился здоровый ребенок. Во время беременности у пациентки тщательно контролировали уровни глюкозы в крови, а также проводили регулярный мониторинг для оценки

развития плода. Значимых отклонений не наблюдалось, беременность протекала благополучно.

В октября 2021 года группой авторов под руководством Nynne Emilie Hummelshøj [13] был опубликовано клиническое наблюдение редкого случая течения беременности у пациентки с диссеминированной нейроэндокринной опухолью тонкой кишки. Пациентка получала лечение АСС первого поколения каждые 4 недели и имела стабильное заболевание в течение нескольких лет до беременности. Лечение АСС первого поколения первоначально было приостановлено после обнаружения беременности. Во время беременности пациентка испытывала умеренный желудочно-кишечный дискомфорт и утомляемость, что считалось преимущественно связанным с беременностью. Однако, поскольку симптомы могли быть связаны с НЭО тонкой кишки пациентки, лечение было возобновлено после I триместра. Показатели хромогранина-А оставались стабильными на протяжении всей беременности и сопровождалась отсутствием диареи и лишь незначительной гиперемией. Пациентка родила здорового ребенка путем планового кесарева сечения на 37-й неделе. Последующая визуализация сразу и через 10 месяцев после родов не выявила прогрессирования заболевания.

Грудное вскармливание и применение АСС

При подготовке статьи были изучены литературные источники и найден только один обзор, в котором рассматривалось лечение опухолей гипофиза во время лактации. A. Glezer *et al.* [14] (2018) рекомендуют отказаться от грудного вскармливания во время лечения аналогами соматостатина.

Как указано в общей характеристике лекарственного препарата для Соединенного Королевства [29], неизвестно, выделяется ли ланреотид в грудное молоко. Однако не рекомендуется применять ланреотид во время грудного вскармливания.

Как указано в инструкции по медицинскому применению для США [30], отсутствует информация о выделении ланреотида в грудное молоко, влиянии препарата на младенцев, получающих грудное вскармливание, или влиянии препарата на выработку грудного молока.

Согласно результатам исследований на животных при подкожном применении ланреотида ацетат выделялся в молоко у крыс. Однако с учетом видовых различий, присущих физиологии лактации, данные, полученные во время опытов животных, не могут достоверно отражать степень выделения препарата в грудное молоко. Ввиду возможности развития серьезных нежелательных реакций на ланреотид у младенцев, получающих грудное вскармливание, включая влияние на метаболизм глюкозы и брадикардию, женщинам рекомендуется воздерживаться от грудного вскармливания во время лечения ланреотидом и на протяжении 6 месяцев (что эквивалентно шести периодам полувыведения) после применения последней дозы.

8 августа 2021 года в базе данных Embase был выполнен поиск публикаций о применении ланреотида во время лактации, по результатам которого был найден только обзор, в котором основное внимание уделялось ведению пациенток с опухолями гипофиза во время беременности и лактации.

Ланреотид обладает высокой молекулярной массой (1096 Да), что, вероятно, ведет к выделению малых количеств вещества в грудное молоко; как пептид, вероятно,

метаболизируемый в желудочно-кишечном тракте младенца, ланреотид едва ли накапливается в клинически значимых концентрациях в сыворотке крови младенца [14, 15].

Трансплацентарный перенос АСС

Отсутствуют отдельные публикации по оценке трансплацентарного переноса ланреотида, однако подобные сведения получены по другому аналогу соматостатина – октреотиду (octreotide).

Ученые во главе с P. Caron [16] еще в 1995 году изучали данный вопрос, и их исследования позволили сделать следующий вывод: после подкожного применения октреотида наблюдался резкий отток крови из маточной артерии, что никак не повлияло на деторождение или развитие плода.

Отмечены высокие концентрации октреотида в сыворотке крови и молозиве матери, однако в сыворотке пуповинной крови, амниотической жидкости и сыворотке крови новорожденного уровни вещества были снижены. Обнаружена экспрессия всех подтипов рецептора соматостатина на поверхности плаценты и других тканей, включая гипофиз плода; тем не менее профиль связывания АСС в тканях плаценты и (или) тканях пуповины характеризовался как слабый.

В результате пассивной диффузии октреотид может проникать через плацентарный барьер и влиять на плод таким же образом, как и человеческий соматостатин, снижая, помимо прочего, уровень инсулина и ИФР-1.

Клиническое наблюдение

В СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» обратилась пациентка 40 лет с диагнозом «нейроэндокринная опухоль желудка рT1N0M0G1 I стадия, эндоскопическая резекция опухоли (07.10.2021). Продолженный рост (плюс биохимический рецидив) от 12.2021». Из осложнений основного диагноза отмечается карциноидный синдром. По поводу рецидива заболевания и с целью контроля карциноидного синдрома с декабря 2021 года пациентке назначен ланреотид 120 мг подкожно раз в 28 дней (Соматулин® Аутожел®, Somatuline® Autogel®, действующее вещество – ланреотид, производитель «Ипсен Фарма Биотек», Франция) на фоне контроля хромогранина А, серотонина в крови и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в суточной моче каждые 2–3 месяца. В марте 2022 года на фоне регулярных введения ланреотида пациентка обнаружила, что находится на 5-й неделе беременности. На 8-й неделе беременности произошло самопроизвольное прерывание беременности.

Данное клиническое наблюдение позволяет сделать предположение о том, что введение аналогов соматостатина на раннем сроке беременности может спровоцировать самопроизвольное прерывание беременности.

Заключение

Вопрос о применении АСС в период беременности остается открытым и требует дальнейших уточнений и наблюдений, но, основываясь на уже известных нам фактах, можно предположить, что, несмотря на то что в настоящее время отсутствуют надлежащим образом спланированные и хорошо контролируемые исследования по оценке применения АСС у беременных женщин, достаточно данных

по ограниченному числу пациентов, указывающих на отсутствие нежелательных эффектов АСС на течение беременности или здоровье плода (новорожденного).

В течение II и III триместров беременности процессы органогенеза завершены, но продолжается формирование органов зрения, половой и центральной нервной систем. В связи с этим справедливо предположить, что введение аналогов соматостатина не сопровождается формированием врожденных пороков [17].

При этом при ведении таких пациенток крайне необходим обязательный контроль глюкозы крови, артериального давления и контроля показателей плода. А также возможность проведения инъекций предпочтительно в срок беременности с 12-й по 30-ю недели.

В качестве подведения итогов хотелось бы акцентировать внимание на дополнительных исследованиях относительно долгосрочных эффектов и безопасности лечения АСС во время беременности и лактации.

Список литературы / References

1. Бакшеев Н.С. и соавт. Акушерство и гинекология. М., 1970. Т. 4. Baksheev N.S. et al. *Obstetrics and Gynecology*. Moscow, 1970. Vol. 4. (In Russ.)
2. Курицына Л.К. Корреляция между уровнем серотонина и газами крови, кислотно-основным равновесием, гемодинамикой у беременных с сердечно-сосудистой патологией. Казанский медицинский журнал. 1979. Т. 60. № 1. С. 44–46. <https://doi.org/10.17816/kazmj58726>
3. Kuritsyna L.K. Correlation between the level of serotonin and blood gases, acid-base balance, hemodynamics in pregnant women with cardiovascular pathology. *Kazan Medical Journal*. 1979. V. 60. No. 1. P. 44–46. <https://doi.org/10.17816/kazmj58726> (In Russ.)
4. Ivashkin E., Melnikova V., Kurtova A., Brun N., Obukhova A., Khabarova M., etc. Transglutaminase Activity Determines Nuclear Localization of Serotonin Immunoreactivity in the Early Embryos of Invertebrates and Vertebrates. *ACS Chem. Neurosci*. 2019. 10, 8. 3888–3899 <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.9b00346>
5. Bralawska M., Biesiada L., Grzesiak M., Rybak-Krzyszowska M., Huras H., Gach A., etc. Chromogranin A demonstrates higher expression in preclimptic placentas than in normal pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021. Oct 7; 21 (1): 680. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04139-z>
6. Somatuline LA United Kingdom Summary of Product Characteristics. Available at: <https://www.medicines.org.uk/eme/product/965/smpe> [Last accessed 16 September 2021].
7. Caron P., Broussaud S., Bertherat J., etc. Acromegaly and pregnancy: A retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (10): 4680–7.
8. Vialon M., Grunenwald S., Mouly C., etc. Gestational diabetes and acromegaly: Single-centre experience of 14 pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019; 91 (6): 805–9.
9. Khan Y., Raghuvanshi M. Lanreotide acetate (Somatuline) found safe in pregnancy: A case report of 10 years follow up. *Endocrine Reviews*. 2013; MON-188.

9. Ben Salem Hachmi L., Kammoun I., Bouzid C., etc. Management of acromegaly in pregnant woman. *Ann Endocrinol. (Paris)* 2010; 71 (1): 60–3.
10. Telfayev D., Akshulakov S., Ryskeldiev N. Pregnancy in women after successful acromegaly treatment, including surgical removal of pituitary adenoma and postoperative therapy using lanreotide acetate. *Gynecol Endocrinol*. 2017; 33 (sup 1): 50–1.
11. Hannon A.M., Frizelle L., Kaar G., etc. Irish Pituitary Database Group. Octreotide use for rescue of vision in a pregnant patient with acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019; 2019: EDM190019. <https://doi.org/10.1530/edm-19-0019>
12. Meoni G., Giommoni E., Petreni P., etc. Somatostatin analogs in pregnant patients with neuroendocrine tumor. *Anticancer Drugs*. 2020; 31 (10): 1096–8.
13. Hummelshøj N.E., Dam G., Pedersen L.H., Hjelholt A., Villadsen G.E. Online ahead of print. First-generation somatostatin ligand receptor treatment in a pregnant patient with a neuroendocrine tumor with liver metastases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021. Oct. 1; 2021: 21–0126. <https://doi.org/10.1530/edm-21-0126>
14. Glezer A., Jallad R.S., Machado M.C., etc. Management of pituitary tumors during pregnancy and lactation. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2018; 1: 42–50.
15. National Center for Biotechnology Information. PubChem compound summary for CID 6918011, lanreotide. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lanreotide> [Last accessed 16 September 2021].
16. Caron P., Gerbeau C., Pradayrol L. Maternal-fetal transfer of octreotide. *N Engl J Med*. 1995; 333 (9): 6012.
17. Mir O., Berveiller P. Increased evidence for use of chemotherapy in pregnancy. *Lancet Oncol*. 2012; 13 (9): 852–4.
18. Woodmansee W.W. Pituitary disorders in pregnancy. *Neuro Clin*. 2019; 37 (1): 63–83.
19. Katznelson L., Laws E.R. Jr., Melmed S., etc. Acromegaly: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. 99 (11): 3933–51.
20. Alexopoulou O., Bex M., Kamenicky P., etc. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary*. 2014; 17 (1): 81–9.
21. Fieffe S., Morange L., Petrossians P., etc. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164 (6): 877–84.
22. Lansdown A., Rees D.A. Endocrine oncology in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25 (6): 911–26.
23. Jesu P., Grunenwald S., Caron P.J. Impact of somatostatin analogs on pregnancy outcomes in acromegalic women: a systematic review. *Endocrine Reviews*. 2013; SAT-523.
24. Cheng S., Grasso L., Martinez-Orozco J.A. and etc. Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers and systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 76 (2): 264–71.
25. Maffei P., Tamagno G., Nardelli G.B., etc. Effects of octreotide exposure during pregnancy in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72 (5): 668–77.
26. Guide Pharmacology. Somatostatin receptors. Available at: <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyIntroductionForward?familyid61>. [Last accessed 16 September 2021].
27. Breitzko R.L., Sandritter T.L., Hatzopoulos F.K. Principles of drug transfer into breast milk and drug disposition in the nursing infant. *J Hum Lact*. 1997; 13 (2): 155–8.
28. Gleeson J.P., Fein K.C., Whitehead K.A. Oral delivery of peptide therapeutics in infants: And opportunities. *Adv Challenges Drug Deliv Rev*. 2021; 173: 112–24.
29. Somatuline Autogel United Kingdom Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8257/smpe> [Last accessed 16 September 2021].
30. Somatuline Depot United States Prescribing Information.

Статья поступила / Received 19.01.23
Получена после рецензирования / Revised 14.02.23
Принята в печать / Accepted 28.02.23

Сведения об авторах

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии¹, гл. специалист по клинической онкологии². E-mail: orlova_rashida@mail.ru. SPIN: 3480–2098. Author ID: 401170. ORCID: 0000–0003–4447–9458

Андросова Александра Валерьевна, аспирант¹, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10². E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru. ORCID: 0000–0001–7111–1507

Иванова Анастасия Константиновна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 11². E-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru. ORCID: 0000–0003–0211–9809

Беляк Наталья Петровна, к.м.н., доцент кафедры онкологии¹, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 10². E-mail: dmpb@mail.ru. SPIN: 2937–4858. Author ID: 778562. ORCID 0000–0003–0402–6067

Кутукова Светлана Игоревна, д.м.н., проф. кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии³, доцент кафедры онкологии ФПО³ врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10². E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com. SPIN: 6735–6556. Author ID: 698363. ORCID: 0000–0003–2221–4088

Катышева Алена Владимировна, врач-ординатор¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург
²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Андросова Александра Валерьевна. E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru

Для цитирования: Орлова Р.В., Андросова А.В., Иванова А.К., Беляк Н.П., Кутукова С.И., Катышева А.В. Оценка влияния аналогов соматостатина на беременность и лактацию. *Медицинский алфавит*. 2023; (10): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-41-46>.

About authors

Orlova Rashida V., DM Sci (habil.), head of Dept of Oncology¹, chief specialist in Clinical Oncology². E-mail: orlova_rashida@mail.ru. SPIN: 3480–2098. Author ID: 401170. ORCID: 0000–0003–4447–9458

Androsova Alexandra V., postgraduate student¹, medical oncologist at Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10². E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru. ORCID: 0000–0001–7111–1507

Ivanova Anastasia K., PhD Med, medical oncologist at Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 11². E-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru. ORCID: 0000–0003–0211–9809

Belyak Natalia P., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology¹, head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10². E-mail: dmpb@mail.ru. SPIN: 2937–4858. Author ID: 778562. ORCID 0000–0003–0402–6067

Kutukova Svetlana I., DM Sci (habil.), prof. at Dept of Maxillofacial Surgery³, associate prof. at Dept of Oncology³, medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 10². E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com. SPIN: 6735–6556. Author ID: 698363. ORCID: 0000–0003–2221–4088

Katyheva Alena V., resident doctor¹. E-mail: katyheva.vklady@mail.ru

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia

³First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Androsova Alexandra V. E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru

For citation: Orlova R.V., Androsova A.V., Ivanova A.K., Belyak N.P., Kutukova S.I., Katyheva A.V. Evaluation of effect of somatostatin analogs on pregnancy and lactation. *Medical alphabet*. 2023; (10): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-41-46>.



Особенности течения и распространенности COVID-19 среди онкологических пациентов в разных странах

Н. О. Юлдашева, Д. Д. Сакаева, Р. И. Кунафина

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

РЕЗЮМЕ

Введение. SARS-CoV-2 и вызванное им заболевание COVID-19 стали причиной пандемии, которая раз и навсегда изменила всю жизнь человечества. В первые месяцы ввиду отсутствия достоверных данных об этом вирусе специалисты не могли даже предположить, как эта ситуация отразится на онкопациентах. По мере накопления опыта работы с этими пациентами в условиях пандемии COVID-19 в медицинских изданиях начали появляться статьи, обобщающие информацию о заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (НКИ) и ее течении у онкологических больных. Актуальная информация по этой теме представлена в данном обзоре.

Цель исследования. Изучение распространенности и особенностей течения COVID-19 на основе анализа актуальных научных публикаций на данную тему.

Результаты. Течение COVID-19 зависит от многих факторов, среди которых – возраст, пол, коморбидность, статус ECOG, недавно проведенная цитотоксическая химиотерапия, тип солидной опухоли.

Выводы. Ввиду отсутствия в России регистра учета заболеваемости COVID-19 у онкопациентов нет полного понимания, как протекает опухолевый процесс после выздоровления от НКИ. Это требует дальнейшего исследования и глубокого анализа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая коронавирусная инфекция, онкологические пациенты, заболеваемость COVID-19, смертность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of course and prevalence of COVID-19 among cancer patients in different countries

N. O. Yuldasheva, D. D. Sakaeva, R. I. Kunafina

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

SUMMARY

Relevance. SARS-CoV-2 and the disease it caused, COVID-19, became the reason of pandemic that changed the entire life of mankind once and for all. In the first months, due to the lack of reliable data on this virus, experts could not even imagine how this situation would affect cancer patients. With the accumulation of experience in working with these patients in the conditions of the COVID-19 pandemic, articles summarizing information about the incidence of new coronavirus infection (NCI) and its course in cancer patients began to appear in medical publications. Up-to-date information on this topic is presented in this review.

Target. The study of the prevalence and features of the course of COVID-19 based on the analysis of current scientific publications on this topic.

Results. The course of COVID-19 depends on many factors, including age, gender, comorbidity, ECOG status, recent cytotoxic chemotherapy, and the type of solid tumor.

Conclusions. Due to the absence of a register of the incidence of COVID-19 in Russia, cancer patients do not have a complete understanding of how the tumor process proceeds after recovery from NCI. This requires further research and in-depth analysis.

KEY WORDS: new coronavirus infection, cancer patients, COVID-19 morbidity, mortality.

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

Введение

В декабре 2019 года в г. Ухань (КНР) произошла вспышка теперь уже известной на весь мир новой коронавирусной инфекции (НКИ). Среди всех заболевших НКИ группа онкологических больных представляет особый интерес, так как характеризуется наличием ослабленного иммунитета вследствие противоопухолевой терапии, приема стероидов либо других препаратов, обладающих иммуносупрессивными свойствами. Кроме того, больные раком, как правило, – лица пожилого возраста с наличием серьезных сопутствующих заболеваний. Они чаще контактируют с окружающими, посещая медицинские учреждения с целью получения системной и поддерживающей терапии, а также для мониторинга состояния.

Цель исследования

Изучить эпидемиологические, клинические, лабораторные особенности течения COVID-19 у онкологических пациентов.

Материалы и методы исследования

В результате исследования нами проанализированы актуальные научные статьи, отражающие течение COVID-19 у онкологических пациентов в различных странах.

Результаты и обсуждения

Одними из первых данные о течении COVID-19 у онкологических пациентов представили группы китайских исследователей. Guan *et al.* проанализировали данные историй болезни 1099 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 в Китае с начала пандемии по 29 января 2020 года [1]. Десять пациентов отметили в анамнезе онкологическое заболевание (0,9% всех пациентов), причем статус рака (стабильное или прогрессирующее заболевание) в данном исследовании неизвестен. У 3 из 10 онкопациентов при поступлении наблюдалась тяжелая форма заболевания [1].

В исследовании Liang *et al.* и Zhang *et al.* наблюдались 18 и 28 онкологических пациентов с COVID-19 соответственно [1, 2].

В обеих группах чаще всего встречался рак легкого [1, 3]. Только 10% пациентов имели метастазы на момент заражения COVID-19. Средний возраст составлял 64 ± 1 год. Группа онкобольных характеризовалась большим количеством полипноэ (47% против 23%) [1] и имела высокую частоту тяжелых осложнений (53,6%). Пациенты, которые в течение последних 4 недель получили лечение по поводу онкологического заболевания, в 85% случаев были подвержены высокому риску развития клинических серьезных событий [3, 4]. В результате анализа было обнаружено, что пациенты с метастатическим заболеванием переносили НКИ легче по сравнению с пациентами с распространенным процессом. Вероятность потребности этих пациентов в лечении в условиях отделений интенсивной терапии была ниже в 1,5 раза [3].

По мере распространения вируса среди населения росла численность выборки исследуемых. Dai *et al.* сообщили данные уже о 105 пациентах из г. Ухань [2]. Данный анализ отличался от предыдущих тем, что в него были включены пациенты не только с солидными опухолями, но и с гемобластомами. В этом исследовании по распространенности также лидировал рак легких (20,95%). При сравнении онкологических пациентов с неонкологическими было выявлено, что уровень смертности у больных раком выше в 2,40 раза, частота поступления в отделение интенсивной терапии и перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) выше в 2,84 раза. Среди онкопациентов исследователи особо выделяли группу пациентов с раком легких. Именно у них наблюдался высокий уровень смертности (18%), чаще требовались госпитализация в отделение интенсивной терапии (27%) и использование ИВЛ. В течение 40 дней до заражения COVID-19 46% пациентов получали лечение от рака (химиотерапия, иммунотерапия, лучевая терапия, хирургическое вмешательство и таргетная терапия ингибитором тирозинкиназы [ИТК]). Самые высокие показатели смертности наблюдались в группе, получавшей иммунотерапию (33,33%). Риск смерти зависел от сроков получения лечения и увеличивался у недавно пролеченных пациентов [3].

Первый анализ заболеваемости COVID-19 в Европе среди онкологических пациентов представил Трипани с соавт. [3]. Он обобщил результаты лечения девяти онкологических больных с лабораторно подтвержденным COVID-19. Трое из них находились на стационарном лечении, а шестеро – на амбулаторном. Ни один тип рака не был преобладающим. Восемь из девяти пациентов активно получали терапию по поводу онкологического процесса: 4 человека получали химиотерапию, 2 – иммунотерапию и 2 – ИТК. Трое из них имели локальный процесс, а у 5 пациентов было метастатическое заболевание. Ни один из пациентов не нуждался в госпитализации в отделение интенсивной терапии, сообщений о смерти не поступало [3].

26 марта 2020 года стартовал проект по мониторингу коронавируса у онкологических больных в Великобритании (UKCCMP) [3]. В результате работы данного проекта при помощи 55 онкологических центров страны была создана база данных из 800 пациентов с COVID-19. Анализ показал высокую частоту встречаемости рака желудочно-кишечного тракта (19%), гематологических заболеваний (14%), злокачественных новообразований молочной железы (13%), органов дыхания (11%) и мужских половых органов (10%) в данной

когорте. У 43% пациентов диагностирован метастатический процесс. 65 пациентов получили лечение по поводу рака в течение последних 4 недель. Уровень смертности был высоким и составлял 28% (226 из 800), причем 93% этих смертей оказались вызваны COVID-19. Умершие пациенты – это преимущественно пожилые люди с большим числом сопутствующих заболеваний. Интересно, что, в отличие от данных предыдущих исследований, у пациентов, перенесших химиотерапию в течение 4 недель после заражения COVID-19, смертность не увеличилась по сравнению с теми, кто данный вариант лечения не получал [3].

Исследователи из Соединенных штатов Америки собрали базу данных из 57 онкологических больных [5]. Чаще всего COVID-19 встречался у пациентов с раком молочной железы (21%) и предстательной железы (12%). Исходы НКИ, с точки зрения побочных явлений (79,7% против 79,2%) или смертности (16,3% против 12,3%), при сравнении пациентов с ЗНО и без них не отличались. Пациенты с онкологическими заболеваниями в 93% случаев имели сопутствующие заболевания. Частота повторных госпитализаций и длительность госпитализации была выше, чем в контрольной группе [5].

По данным Р. Strang, проанализировавшего истории 1467 онкологических больных, умерших в марте–мае 2020 года, причиной смерти 278 из них стал COVID-19 [6]. Это были лица преимущественно пожилого возраста (средний возраст – $79,7 \pm 11,4$ года), мужского пола (67%) и имели сопутствующие заболевания, такие как гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД), хронические респираторные заболевания и хронические заболевания почек. При сравнении смертности за те же самые месяцы с 2016 по 2019 год было выявлено увеличение смертности от онкологических заболеваний на 19% ($p < 0,001$). По данным этого анализа, тяжелое общее состояние (ECOG), активный рак и специальные методы лечения рака были расценены в качестве факторов риска смерти от НКИ [6].

В другом исследовании 193 пациента с ЗНО были госпитализированы из-за симптомов, связанных с COVID-19 [7]. Средний возраст составил 71 год (диапазон от 20 до 98 лет). В данной когорте 60% составили лица мужского пола и 40% – женского. По частоте встречаемости лидировали такие злокачественные новообразования (ЗНО), как урогенитальные (24%), опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (15%) и рак легкого (13%). Паллиативное лечение получали 47% пациентов. Противоопухолевое лечение в течение 90 дней до постановки диагноза COVID-19 получили 35% человек. У 64% исследуемых отсутствовала постоянная специфическая терапия, 10% получали адьювантную терапию. Из тех, кто проходил активное онкологическое лечение, 72% прошли лечение с паллиативной целью. Только у 17% пациентов отсутствовали сопутствующие заболевания. У 32% исследуемых была одна сопутствующая патология. У половины пациентов были выявлены как минимум две сопутствующие патологии. Клинически у пациентов наблюдались лихорадка (79%), кашель (61%) и одышка (52%). В поддержке кислородом нуждались 75% пациентов. Для лечения НКИ использовались антитромботическая терапия (65%), антибиотики (59%) и глюкокортикоиды (20%). В 14% случаях возникла необходимость госпитализации в отделение интенсивной терапии. У 31% больных причиной смерти явился COVID-19, у 8% – декомпенсация

сопутствующих заболеваний. Чаще от COVID-19 умирали пациенты в возрасте более 70 лет, мужчины (38%), а также имеющие почечную недостаточность (51%). Не было обнаружено различий в смертности от COVID-19 ни по одному из следующих факторов: ИМТ, тип лечения (в том числе химиотерапия), стадия, статус курения и коморбидность. Пациенты без сопутствующей патологии имели меньшую долю тяжелых симптомов по сравнению с пациентами с отягощенным коморбидным фоном (49% против 88%). По тяжести симптомов COVID-19 лидировали группы онкобольных с наличием диабета, почечной недостаточности и ССЗ [7].

Mehta and Goel *et al.* сообщили о результатах лечения в Нью-Йоркской городской больнице 218 больных раком с COVID-19 [2]. У 75 пациентов были солидные опухоли, у остальных – гемобластозы. Чаще наблюдались ЗНО мочеполовой системы, рак молочной железы (РМЖ) и колоректальный рак. Летальный исход наступил у 61 (28%) пациента. Высокая смертность наблюдалась среди пациентов с раком легких (55%) и поджелудочной железы (67%). У пациентов с РМЖ и мочеполовой системы уровень смертности был ниже (14% и 15% соответственно). У больных с гемобластозами наибольшая смертность наблюдалась при миелоидном лейкозе (25%). Средний возраст умерших составил 76 лет (диапазон: 10–92). Активная химиотерапия и лучевая терапия не увеличивали смертность [3].

Исследованное, нацеленное на поиск корреляции между противоопухолевым лечением, которое получали онкологические больные до постановки диагноза COVID-19, с числом случаев летального исхода также провели Assad *et al.* [8]. Анализ показал отсутствие связи между различными видами лечения онкобольных до заражения НКИ и повышенным риском смерти (см. табл.).

Самая масштабная база по сбору данных об онкологических пациентах с COVID-19 получила название «Реестр Консорциума по борьбе с COVID-19 и раком (CCC-19)» [9]. Исследователи опубликовали результаты лечения 928 онкологических больных с инфекцией COVID-19 из Соединенных Штатов, Канады и Испании. У 654 пациентов наблюдались солидные опухоли, у 167 пациентов – гематологические ЗНО, а у 107 – другие варианты опухолей [2]. Среди них 294 (74%) человека имели стабильное течение заболевания. У 102 (26%) пациентов онкологический процесс прогрессировал на момент постановки диагноза COVID-19, из них 160 человек получали цитостатическую терапию и 206 – другие варианты лечения: таргетная терапия – 75, эндокринная терапия – 85, иммунотерапия – 38. COVID-19 проявлялся лихорадкой (64%), кашлем (61%), усталостью или недомоганием (43%) и одышкой (41%). Бессимптомно НКИ протекала у 40 (4%) пациентов. 132 (14%) пациента были госпитализированы в отделение интенсивной терапии. 116 (12%) пациентам потребовалась ИВЛ. Отсутствовала связь между 30-дневной летальностью и специальным лечением по поводу онкопроцесса [9]. Такие факторы, как пожилой возраст, мужской пол [10], коморбидность, статус курения, распространенность опухоли, тяжелый ECOG, а также прогрессия болезни ухудшали прогноз [9].

Международный регистр опухолей внутригрудной локализации и COVID-19 (TERAVOLT) подтвердил высокую смертность онкологических пациентов от COVID-19,

Таблица
Численность случаев летального исхода среди онкологических пациентов, получавших противоопухолевое лечение до постановки диагноза COVID-19, в зависимости от типа терапии

Лечение	Количество пациентов	Количество летальных исходов
Цитостатики	137	11
Анти-CD20	14	1
Анти-PD 1/PDL1	26	3
Антипротеасомы	8	1
Анти-HER 2	12	0
Антиангиогенные ИТК	18	3
Любое другое лечение рака	194	17
Никакого лечения рака	108	13

которая составила 33% [4]. Связи между типом системной терапии (таргетная терапия, химиотерапия и иммунотерапия) и выживаемостью не обнаружено.

Исследование Tang и соавт., в котором были объединены результаты лечения 400 пациентов с раком и COVID-19, продемонстрировало значимую связь между сроками проведения противоопухолевой терапией и смертью во время госпитализации [4]. При однофакторном анализе возраст более 65 лет, статус курильщика, химиотерапевтическое лечение в анамнезе и сопутствующие заболевания были связаны с повышенным риском смерти. При многофакторном анализе только курение в анамнезе либо в момент постановки диагноза COVID-19 влияло на увеличение вероятности летального исхода [4].

Влияние лабораторных показателей на исход заболевания НКИ у онкологических пациентов изучено в ряде исследований в США. Была выделена группа онкопациентов (2872 человека) с COVID-19 [11]. Анализ лабораторных данных показал, что отклонение от нормы абсолютного количества лимфоцитов (52%), высокое абсолютное количество нейтрофилов (8%), низкое количество тромбоцитов (26%), высокий уровень креатинина (37%), тропонина (21%), лактатдегидрогеназы (39%) и С-реактивного белка (50%) связаны с тяжелым течением COVID-19 [11]. Кроме того, высокие концентрации D-димера (46%) и ферритина в плазме достоверно увеличивали летальность от НКИ [12]. Специфическая противоопухолевая терапия была связана с высокой 30-дневной летальностью. Оценка 30-дневной летальности, связанной с коронавирусом 2019 года (COVID-19), для пациентов с раком варьировалась от 13 до 33% [11].

В России подобных работ мало. Так в Приморском крае [13] выявили, что онкологические пациенты в структуре общей заболеваемости НКИ в регионе составили 3,81% (366 случаев), а в структуре смертности – 38,83% (40 из 103 умерших). На долю лиц старше 65 лет пришлось 85% летальных исходов. В отличие от многих зарубежных авторов, в структуре диагнозов преобладали гемобластозы (23,52%). Долю пациентов с солидными опухолями составили лица в возрасте старше 65 лет (57,9%). Риск смерти от COVID-19 повышался у пациентов с раком кожи и лиц старше 65 лет [13].

По данным ГБУЗ «ГКБ имени Е. О. Мухина ДЗМ», у 60 (мужчин – 31, женщин – 29) из 397 (15,11%) пациентов, заболевших COVID-19, были выявлены 48 злокачественных и 12 доброкачественных новообразований [14]. Гематологические новообразования (22,9%) имели как миелоидный, так и лимфоидный генез. Опухоли легких

составили 12,5%, рак предстательной железы, почек и РМЖ – по 10,4%, колоректальный рак (КРР) – 6,2% случаев. Рак гортани, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря и матки составили по 4,2% каждый. Основными причинами смерти пациентов были острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), легочно-сердечная недостаточность, включая три случая тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА), и отек головного мозга.

По данным А. Д. Каприна и других авторов, с 20 апреля по 9 июня 2020 года в МНИОИ имени П. А. Герцена было выявлено 33 пациента с COVID-19, что составило 1,74% [15]. У заболевших выявлялись поражения легких, соответствующие КТ-1 и КТ-3 (по 32% в каждой группе). Среди заболевших пациентов преобладали пациенты младше 65 лет – 54,8%. У всех были сопутствующие заболевания, сочетание двух и более сопутствующих заболеваний отмечено у 48,39% пациентов. Наибольшее число заболевших НКИ было среди пациентов с КРР – 16,13%, раком почки – 16,13%, раком легкого – 12,9%. У 64,5% ($n = 20$) пациентов отмечены III–IV стадии онкологического заболевания, у 20% ($n = 4$) из них выявлены отдаленные метастазы. 51,6% ($n = 16$) больных успешно получили лечение от НКИ и выписаны из стационара. Летальный исход зарегистрирован у 32,2% ($n = 10$) больных. За 3 месяца до оперативного вмешательства 34,6% больным была проведена неoadъювантная химиотерапия ($n = 9$), а 15,3% ($n = 4$) – лучевая терапия. Среди умерших больных большую часть составили пациенты с раком легкого. При анализе факторов риска смерти онкологических больных от COVID-19 выявлена статистически значимая связь между летальным исходом и наличием следующих факторов: ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, рак легкого, стадия поражения легких КТ III–IV, факт пребывания на ИВЛ [15].

Заключение

Таким образом, пациенты с ЗНО и COVID-19 имеют более высокую смертность, а также большую частоту неблагоприятных событий (поступление в отделение интенсивной терапии, необходимость в неинвазивной кислородотерапии или интубации трахеи) при сравнении с пациентами без опухолей. Пожилой возраст является фактором риска как в общей популяции, так и среди онкологических больных. Увеличения заболеваемости и смертности от недавней цитотоксической химиотерапии и других противораковых методов лечения не выявлено. Высоким риском смертности при инфицировании COVID-19 отличаются больные

с раком легкого, опухолями мочеполовой системы, а также пациенты с активным нелеченым раком и метастатическим процессом, получающие паллиативную химиотерапию.

Влияние COVID-19 на течение основного заболевания у данной группы пациентов также представляет большое интерес. Ни один зарубежный, ни отечественный анализ не отслеживал дальнейшую судьбу онкопациентов, переболевших НКИ. Ответа на ряд вопросов – влияет ли НКИ на переход пациентов из ремиссии в активную фазу, способствует ли данное заболевание прогрессии онкопроцесса – у нас нет.

Список литературы / References

1. Moujaess E, Kourie HR, Ghosn M. Cancer patients and research during COVID-19 pandemic: A systematic review of current evidence. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020; 150: 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102972>
2. Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D, Basho R, Cui X. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. *Cancer Biol Med*. 2020; 17 (3): 519–527. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289>
3. Madan A, Siglin J, Khan A. Comprehensive review of implications of COVID-19 on clinical outcomes of cancer patients and management of solid tumors during the pandemic. *Cancer Med*. 2020; 9 (24): 9205–9218. <https://doi.org/10.1002/cam4.3534>
4. Gulati S, Muddasani R, Gustavo Bergerot P, Pal SK. Systemic therapy and COVID 19: Immunotherapy and chemotherapy. *Urol Oncol*. 2021; 39 (4): 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.12.022>
5. Aboueshia M, Hussein MH, Attia AS, Swinford A, Miller P, Omar M, Toraih EA, Saba N, Safah H, Duchesne J, Kandil E, C6Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D, Basho R, Cui X. COVID-19 in cancer patients: Risk, clinical features, and management. *Cancer Biol Med*. 2020; 17 (3): 519–527. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289>
6. Strang P, Hedman C, Adlitzer H, Schultz T. Dying from cancer with COVID-19: Age, sex, socio-economic status, and comorbidities. *Acta Oncol*. 2021; 60 (8): 1019–1024. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2021.1934536>
7. Ullgren H, Camuto A, Rosas S, Pahnke S, Ginman B, Enblad G, Glimelius I, Fransson P, Friesland S, Liu LL. Clinical characteristics and factors associated with COVID-19-related death and morbidity among hospitalized patients with cancer: A Swedish cohort study. *Acta Oncol*. 2021; 60 (11): 1459–1465. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2021.1958005>
8. Cavalcanti IDL, Soares JCS. Impact of COVID-19 on cancer patients: A review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2021; 17 (3): 186–192. <https://doi.org/10.1111/apjco.13445>
9. Kuderer, Nicole M et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC 19): A cohort study. *The Lancet*. 2020; 10241: 1907–1918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9)
10. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69 (12): 343–346. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>
11. Association of clinical factors and recent anticancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: A report from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Annals of Oncology*. 2021; 32 (6): 787–800. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.024>
12. Zylberman M, Diaz-Couselo FA, Irrazabal C, Fligel S, Custidiano R, Racciopi A, Nicolini C, Bacchetti P, Rébora J, Manzano N, Tavella M, Valle S, Noro L, Halac S, Cassal E, Paganini L, Aguirre M, Dictar M. Evolución clínica de pacientes internados con cáncer e infección por COVID-19 [Clinical outcomes in cancer patients hospitalized with COVID-19]. *Medicina (B Aires)*. 2021; 81 (5): 695–702.
13. Фатеева А. В. COVID-19 у онкологических пациентов в Приморском крае: заболеваемость и летальность. Тихоокеанский медицинский журнал. 2020; 4 (82): 5–9. Fateeva A. V. COVID-19 in cancer patients in Primorsky Krai: Morbidity and mortality. *Pacific Medical Journal*. 2020; 4 (82): 5–9.
14. Одилов А. А., Волков А. В., Цимбалист Н. С., Бабиченко И. И. Частота онкологических заболеваний среди 397 пациентов, умерших от COVID-19. *Злокачественные опухоли*. 2020; 3S1: 129–130. Odilov A. A., Volkov A. V., Zimbalist N. S., Babichenko I. I. Incidence of cancer among 397 patients who died from COVID-19. *Malignant Tumors*. 2020; 3S1: 129–130.
15. Каприн А. Д., Хороненко В. Э., Захаренкова Ю. С., Гамеева Е. В. Опыт лечения онкологических больных в условиях пандемии COVID-19. *Анестезиология и реаниматология*. 2021; 2: 117–123. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology2021021117> Kaprin A. D., Khoronenko V. E., Zakharenkova Yu. S., Gameeva E. V. Experience in the treatment of cancer patients during the COVID-19 pandemic. *Anesthesiology and Resuscitation*. 2021; 2: 117–123. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology2021021117>

Статья поступила / Received 03.03.22

Получена после рецензирования / Revised 29.12.22

Принята в печать / Accepted 03.03.23

Сведения об авторах

Сакаева Дина Дамировна, д.м.н., проф. ORCID: 0000-0003-4341-6017

Юлдашева Наталия Олеговна, врач-онколог. ORCID: 0000-0002-9618-1664

Кунафина Регина Ириковна, зав. онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1. ORCID: 0000-0002-6403-5945

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Автор для переписки: Юлдашева Наталия Олеговна.
E-mail: nataliya-fimirbaeva@yandex.ru

About authors

Sakaeva Dina D., DM Sci (habil.), professor. ORCID: 0000-0003-4341-6017

Yuldasheva Natalia O., oncologist. ORCID: 0000-0002-9618-1664

Kunafina Regina I., head of Oncological Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1. ORCID: 0000-0002-6403-5945

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author: Yuldasheva Natalia O. E-mail: nataliya-fimirbaeva@yandex.ru

Для цитирования: Юлдашева Н. О., Сакаева Д. Д., Кунафина Р. И. Особенности течения и распространенности COVID-19 среди онкологических пациентов в разных странах. *Медицинский алфавит*. 2023; (10): 47–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-47-50>.

For citation: Yuldasheva N. O., Sakaeva D. D., Kunafina R. I. Features of course and prevalence of COVID-19 among cancer patients in different countries. *Medical alphabet*. 2023; (10): 47–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-47-50>.



Обновленный анализ – исследование OlympiA: шанс на излечение при раннем и местнораспространенном gBRCA-ассоциированном раке молочной железы

Е. В. Лубенникова¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}

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

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

РЕЗЮМЕ

В течение последних лет ингибиторы PARP успешно применяются в лечении BRCA-ассоциированного метастатического рака молочной железы. Новым показанием для применения олапариба стала адъювантная терапия раннего и местнораспространенного HER2-отрицательного рака молочной железы высокого риска с герминальными мутациями генов BRCA1/2. В данной публикации освещены результаты обновленного анализа исследования OlympiA, изменившие клиническую практику. Адъювантная терапия олапарибом в течение 1 года значительно повысила показатели выживаемости: так, iDFS достигла 82,7% против 75,4% в контрольной группе, а ОВ – 89,8% против 86,4% соответственно. Лечение обладает благоприятным профилем безопасности и не снижает качество жизни. Несмотря на впечатляющие результаты, исследование OlympiA порождает множество вопросов о возможностях интеграции PARP-ингибиторов в современные стандарты лечения раннего РМЖ. Основные спорные моменты и возможные пути их разрешения рассмотрены в данном обзоре.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, мутации BRCA, PARP-ингибиторы, олапариб, трижды негативный рак молочной железы, HER2-отрицательный рак молочной железы, адъювантная терапия рака молочной железы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Updated analysis – OlympiA study: Chance of cure in early and locally advanced gBRCA-associated breast cancer

E. V. Lubennikova¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}

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

SUMMARY

PARP inhibitors have been successfully used in the treatment of BRCA-associated metastatic breast cancer in recent years. Adjuvant therapy for gBRCA carriers with HER2-negative high-risk early-stage breast cancer has become a new indication for the use of olaparib. This publication highlights the results of an updated analysis of the OlympiA trial that has changed clinical practice. Adjuvant treatment with olaparib for 1 year significantly increased survival rates. Four-year iDFS for the olaparib group was 82.7% vs 75.4% for placebo group. Four-year OS was 89.8% in the olaparib group and 86.4% in the placebo group. The treatment has a favorable safety profile and does not reduce quality of life. Despite impressive results the OlympiA study raises many questions about the possibilities of integrating PARP inhibitors into modern standards for the treatment of early breast cancer. The main points of contention and possible ways to resolve them are discussed in this review.

KEYWORDS: breast cancer, BRCA mutation, PARP inhibitors, olaparib, triple-negative breast cancer, HER2-negative breast cancer, adjuvant therapy for breast cancer.

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

Введение

PARP-ингибиторы прочно заняли место в стандартах терапии BRCA1/2-ассоциированных опухолей молочной железы, поджелудочной железы, рака яичников, рака предстательной железы. Показания к применению продолжают расширяться. На сегодняшний день в мире зарегистрированы четыре препарата данной группы: олапариб, талазопариб, рукапариб и нирапариб. PARP-

ингибиторы используются в качестве поддерживающей терапии впервые выявленного рака яичников и рецидива заболевания при платиночувствительной болезни [1–5]. При раке поджелудочной железы олапариб зарегистрирован в качестве поддерживающей терапии у пациентов без признаков прогрессирования на платиносодержащих режимах [6]. При кастрационно-рези-

стентном метастатическом раке предстательной железы ингибиторы PARP показаны к применению в качестве монотерапии как при наличии мутаций *BRCA1/2*, так и при наличии мутаций других генов гомологичной рекомбинации ДНК (homologous recombination repair, HRR), а комбинации с НГП применяются вне зависимости от наличия мутаций [7, 8].

В лечении рака молочной железы (PMЖ) используются два препарата – олапариб и талазопариб. До недавнего времени показания были ограничены терапией метастатического HER2-негативного BRCA-ассоциированного PMЖ. В рандомизированных исследованиях III фазы OlympiAD (олапариб) [9] и EMBRACA (талазопариб) [10] PARP-ингибиторы превосходили по эффективности монохимиотерапию по выбору врача, значимо повысив медиану выживаемости без прогрессирования (в исследованиях OR = 0,58 и 0,65 соответственно), демонстрируя преимущества относительно качества жизни вне зависимости от подтипа PMЖ. К тому же на фоне терапии PARP-ингибиторами отмечена рекордная частота объективных ответов, зарегистрированных примерно у 60% больных. Наибольший выигрыш отмечен в подгруппах с висцеральными метастазами и поражением центральной нервной системы. Такие высокие результаты терапии при метастатическом раке послужили основой для изучения PARP-ингибиторов при раннем PMЖ.

Исследование OlympiA. Эффективность олапариба при раннем BRCA-ассоциированном PMЖ

В 2021 году опубликованы первые результаты исследования OlympiA [11], изменившие стандарты терапии раннего BRCA-ассоциированного рака молочной железы (PMЖ). В исследование III фазы включались пациенты с HER2-негативным BRCA1/2-ассоциированным раком молочной железы высокого риска, завершившие стандартное лечение по поводу ранней стадии болезни. Рандомизация производилась в пропорции 1 : 1 в группы терапии олапарибом или плацебо. Основной целью исследования было оценить выживаемость без инвазивного заболевания (iDFS), что определялось временем от рандомизации до развития одного из следующих событий: выявление отдаленных метастазов, локорегионарный рецидив инвазивного рака, диагностированный ипсилатеральный инвазивный PMЖ, контралатеральный инвазивный PMЖ, метакронный рак другой локализации, смерть от любой причины. Вторичные конечные точки включали оценку выживаемости без отдаленных метастазов, общую выживаемость (ОВ) и безопасность с оценкой качества жизни.

Все пациенты до начала лечения в исследовании должны были завершить локальное лечение: хирургическое и по показаниям лучевую терапию (допускался интервал 2–12 недель от окончания радиотерапии до начала адъювантной терапии олапарибом) и получить как минимум шесть циклов нео- или адъювантной химиотерапии, содержащей антрациклины, таксаны или оба класса препаратов. Допускалось использование

препаратов платины. Эндокринотерапия и профилактическая терапия бисфосфонатами назначалась согласно локальной практике.

В исследование включались пациенты из групп неблагоприятного прогноза заболевания с трижды негативным раком молочной железы (ТН PMЖ) и с люминальным HER2-негативным PMЖ, у которых высокий риск рецидива определялся по специально разработанной шкале CPS + EG (*прил. 1*).

Авторы исследования определили четыре группы пациентов высокого риска:

- пациенты с ТН PMЖ, не достигшие полной патоморфологической регрессии опухоли после проведенной неoadъювантной химиотерапии (НАХТ);
- пациенты с ТН PMЖ после хирургического лечения без НАХТ с патологоанатомическим размером опухоли более 2 см и (или) наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах;
- пациенты с люминальным HER2-негативным подтипом опухоли, не достигшие полной патоморфологической регрессии после НАХТ и имеющие 3 балла и более по шкале CPS + EG (*прил. 1*);
- пациенты с люминальным HER2-негативным подтипом опухоли после хирургического лечения без НАХТ с морфологически доказанным метастатическим поражением четырех и более лимфоузлов.

Дополнительно проводилась стратификация по суррогатному подтипу опухоли (ТН или люминальный HER2-негативный), варианту химиотерапии (НАХТ или адъювантная), наличию терапии препаратами платины в анамнезе.

С июня 2014 года было рандомизировано 1835 больных, из них 1815 пациентов получили хотя бы один цикл терапии в рамках клинического исследования. Пациенты исследовательской группы получали терапию олапарибом в дозе 300 мг дважды в сутки в течение 1 года. В контрольной группе пациенты получали плацебо, так же дважды в день на протяжении года.

Результаты исследования

На момент публикации первых результатов [11] медиана наблюдения составила 2,5 года. Характеристики пациентов в двух руках исследования были сбалансированными. У большинства больных опухоли имели ТН подтип. Чаще наблюдались мутации гена *BRCA1* (72,3%). Число пациентов, получавших НАХТ и адъювантную терапию, распределилось поровну. В абсолютном большинстве (93,7%) наблюдений терапия включала и антрациклины, и таксаны, 26,5% больных получили препараты платины, преимущественно в неoadъювантных режимах химиотерапии. Характерной для BRCA-ассоциированных опухолей была медиана возраста пациентов, которая составила 42 года в группе терапии олапарибом и 43 – в контрольной.

Адъювантная терапия олапарибом привела к впечатляющему улучшению выживаемости без инвазивного рака: абсолютные различия в 3-летней iDFS составили 8,8%

в пользу олапариба (85,9% против 77,1%; ОР = 0,58; 99,5% ДИ: 0,41–0,82; $p < 0,001$). Показатели выживаемости без отдаленных метастазов также имели достоверное преимущество в группе исследователеского препарата и были на 7,1% выше, чем в контрольной группе (87,5% против 80,4%; ОР = 0,57; 99,5% ДИ: 0,39–0,83; $p < 0,001$) [11]. При первом анализе показатели 3-летней общей выживаемости статистически значимых различий не достигли, однако терапия олапарибом снизила риск смерти на 32% по сравнению с терапией плацебо.

Ожидаемо нежелательные явления значимо чаще отмечались в группе лечения олапарибом: 25% больных потребовалась редукция дозы препарата, однако стоит отметить, что в контрольной группе доза плацебо также редуцировалась в 5,2% наблюдений. Самыми частыми нежелательными явлениями терапии олапарибом выше III степени явились: анемия (8,7%), нейтропения (4,8%), лейкопения (3,0%), астения (1,8%) и лимфопения (1,2%). Переливание компонентов крови потребовалось 53 (5,8%) больным в когорте олапариба и 8 (0,9%) пациенткам в контрольной группе. Важно отметить, что частота развития миелодиспластического синдрома (МДС) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) в двух группах не отличалась (0,2% – в группе олапариба, 0,3% – в группе плацебо).

Досрочно, в связи с развившимися НЯ, лечение прекратили 90 (9,9%) больных исследователеской группы и 38 (4,2%) больных контрольной. Несмотря на различия в переносимости лечения, показатели качества жизни больных двух групп оставались высокими весь период наблюдения и не имели статистических различий.

На основании полученных результатов в марте 2022 года FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) одобрило применение олапариба для адъювантной терапии раннего BRCA-ассоциированного HER2-негативного РМЖ.

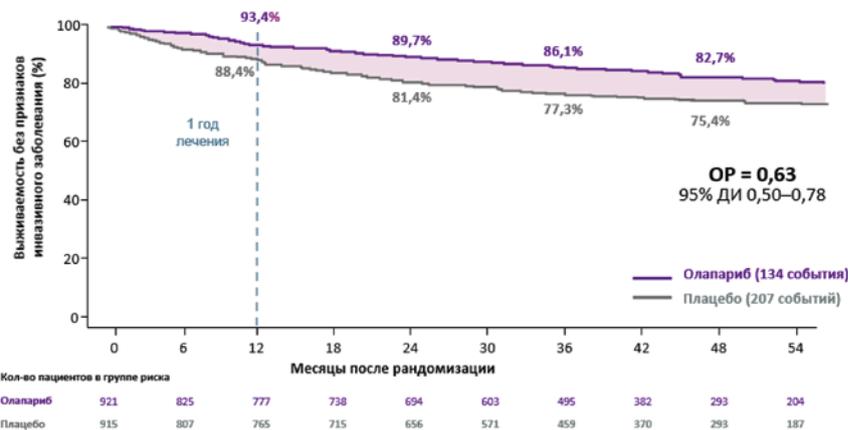


Рисунок 1. Исследование OlympiA. Выживаемость без признаков инвазивного заболевания.

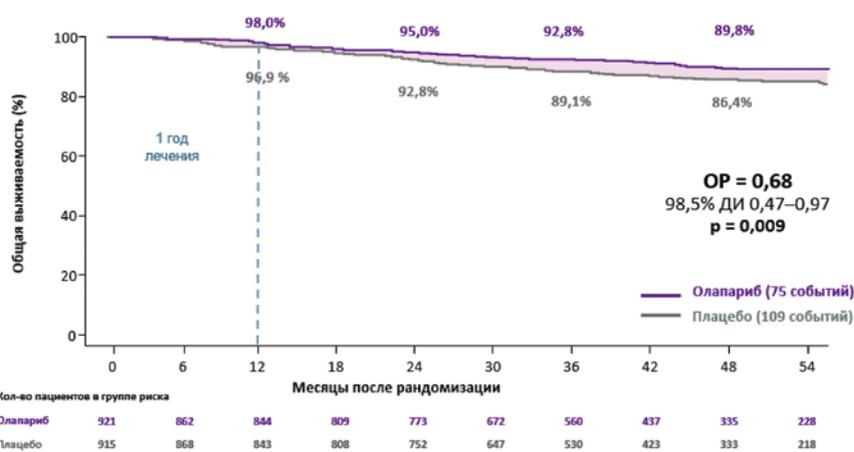


Рисунок 2. Исследование OlympiA. Общая выживаемость.

В 2022 году были представлены более зрелые результаты исследования OlympiA [12, 13], подтвердившие значимость проведения адъювантной терапии олапарибом у больных группы высокого риска. Так 4-летняя выживаемость без инвазивного заболевания в группе терапии олапарибом составила 82,7% против 75,4% в группе плацебо (абсолютная разница – 7,3%; снижение риска развития инвазивного рака или смерти 37% – ОР = 0,63; 95% ДИ: 0,50–0,78) (рис. 1). Сохранялось значимое снижение риска развития отдаленных метастазов: 86,5% против 79,1% (разница 7,4%; 95% ДИ: 3,6–11,3%) соответственно. При более длительном наблюдении различия в общей выживаемости достигли статистической значимости, зафиксировано снижение риска смерти на 32%, 4-летняя ОВ составила 89,8 и 86,4% соответственно (ОР = 0,68; 98,5% ДИ: 0,47–0,97; $p = 0,009$) (рис. 2). Запланированный подгрупповой анализ продемонстрировал преимущества терапии олапарибом по всем оцениваемым показателям, включая и общую выживаемость, для всех подгрупп пациентов независимо от молекулярно-генетического подтипа, характера химиотерапии (неоадъювантная или адъювантная) и типа мутации (BRCA1 или BRCA2). Новых сигналов по безопасности получено не было.

Отдельного внимания заслуживают данные о развитии метастазов у больных, принявших участие в исследовании. Частота развития контралатерального инвазивного РМЖ была сопоставима в двух когортах: 15 (1,6%) наблюдений в группе терапии олапарибом и 18 (2%) – в группе применения плацебо. Однако стоит учитывать, что у 75% включенных пациенток была выполнена профилактическая мастэктомия второй молочной железы и достоверно судить о рисках контралатерального рака не представляется возможным.

Что касается других метахронных опухолей, частота их развития была вдвое выше в контрольной группе. Опухоли других локализаций за период наблюдения были диагностированы у 23 (2,5 %) больных, получавших плацебо, в то время как в исследовательской группе это число составило 11 (1,2 %). Эти данные, конечно, требуют дальнейшего наблюдения и анализа, но уже сейчас мы можем говорить о возможности с помощью терапии олапарибом снижать риск развития метахронных опухолей, характерных для носителей мутаций генов *BRCA1/2*.

Наличие *gBRCA*-мутаций при РМЖ сопряжено с повышенным риском метастатического поражения центральной нервной системы (ЦНС). Показано, что частота поражения ЦНС при *BRCA1*-ассоциированном раке достигает 44 % в общей популяции и возрастает до 55 % при трижды негативном подтипе [14]. В исследовании *OlympiA* продемонстрировано значимое снижение частоты отдаленного метастазирования, в том числе снижение частоты метастатического поражения ЦНС: в группе терапии олапарибом – 24 пациента (2,6%), в контрольной группе – 38 (4,2 %), что является чрезвычайно важным с точки зрения прогноза дальнейшего течения заболевания.

Обсуждение

Результаты исследования *OlympiA* меняют реальную клиническую практику. Аджьювантная терапия олапарибом в течение 1 года позволяет повысить эффективность терапии раннего и местнораспространенного РМЖ для носителей герминальных мутаций *BRCA1/2* с высоким риском прогрессии. Одним из важных выводов, который мы должны сделать, является необходимость расширения тестирования на носительство мутаций при *rPMJ*. Наличие мутаций *BRCA1/2* при метастатическом РМЖ уже давно перестало нести исключительно прогностическое значение, определяя чувствительность к высокоэффективной терапии *PARP*-ингибиторами. При раннем же раке выявление герминальных мутаций *BRCA1/2* долгое время определяло лишь тактику хирургического лечения и объем профилактических мероприятий [15, 16]. Теперь мы осознаем особую важность тестирования у пациенток, которые потенциально могут получить преимущества от назначения олапариба в адьювантном режиме. Вероятно, следует тестировать всех пациентов с *HER*-негативным *rPMJ*, подходящих по критериям включения в исследование *OlympiA*, а предпочтение следует отдавать методу секвенирования нового поколения *NGS* (*next generation sequencing*, *NGS*). К сожалению, доступность тестирования остается проблемой в большинстве стран мира: так, по опубликованным данным, около половины пациенток с *rPMJ*, имеющих показания, не тестируются на носительство наследственных мутаций [17–21].

Несмотря на впечатляющие результаты, исследование *OlympiA* порождает множество вопросов о возможностях интеграции *PARP*-ингибиторов в современные стандарты лечения раннего РМЖ.

Пожалуй, самый очевидный и обсуждаемый – «постнеоадьювантная» терапия капецитабином. На момент инициации исследования *OlympiA* терапия капецитабином не являлась стандартом адьювантной терапии для пациенток с *ТН РМЖ*, не достигших полного лечебного патоморфоза опухоли после проведенной неоадьювантной химиотерапии и дизайн исследования не допускал проведение адьювантной терапии капецитабином.

В исследовании *CREATE-X* [22] доказано значимое улучшение показателей безрецидивной (*ОР* = 0,58) и общей выживаемости (*ОР* = 0,52) у больных *ТН РМЖ* без полного патоморфологического регресса опухоли после *НАХТ*, получавших «постнеоадьювантную» терапию капецитабином. Важно отметить, что исследование имело несколько лимитирующих факторов: небольшое число рандомизированных пациенток с *ТН РМЖ* – 296 человек исключительно азиатской этнической принадлежности; не допускалась предшествующая терапия препаратами платины. Опубликованный позже, в 2022 году, метаанализ 13 исследований (15 993 пациентки) доказал значимость адьювантной терапии капецитабином при *ТН РМЖ* в отношении снижения риска прогрессирования (*ОР* = 0,89) и смерти (*ОР* = 0,83) вне зависимости от этнической принадлежности. Однако ни в одном из представленных исследований не анализировалась подгруппа больных – носителей наследственных мутаций *BRCA1/2* [23].

В своих комментариях-рассуждениях авторы исследования *OlympiA* и ряд авторов, освещающих данный вопрос, ссылаются на результаты исследований при метастатическом РМЖ. Так в исследованиях *OlympiAD* (олапариб) и *EMBRACA* (талазопариб) эффективность терапии *PARP*-ингибиторами значимо превосходила эффективность монокимиотерапии по выбору врача, при этом около 45 % больных из контрольной группы в качестве терапии выбора получали капецитабин [9, 10]. К тому же имеются данные, что опухоли с базальноподобным подтипом *ТН* рака нечувствительны к адьювантной терапии капецитабином. Именно данный подтип *ТН* рака чаще развивается у носителей мутаций *BRCA*. В исследовании *GEICM/CIBOMA* [24] предполагалась обязательная стратификация на базальный и небазальный варианты *ТН rPMJ* на основе *ИГХ* определения цитокератинов 5/6 и рецептора эпидермального фактора роста. Аджьювантная терапия капецитабином после проведенной стандартной нео-/адьювантной химиотерапии значимо снизила риск рецидива болезни лишь в группе небазального подтипа (*ОР* = 0,53), в то время как в группе с базальным вариантом не имела эффективности (*ОР* = 0,94).

На основании вышеизложенных фактов авторы делают выбор в пользу адьювантного назначения именно олапариба в качестве патогенетического лечения при *BRCA*-ассоциированном *rPMJ*, а эти данные и мнение экспертов нашли отражение в международных рекомендациях [25]. Более благоприятный профиль безопасности также дает преимущество терапии олапарибом над капецитабином. На сегодняшний день мы не располагаем

данными о безопасности совместного применения капецитабина и олапариба, в связи с чем использование данной комбинации возможно лишь в рамках клинических исследований.

Адьювантная терапия олапарибом была эффективна вне зависимости от рецепторного статуса опухоли. Что касается пациентов с люминальным HER2-негативным подтипом опухоли, в исследовании OlympiA они представлены малой группой – лишь 17,8%. Ориентируясь на показатели 3-летней iDFS – 77% в группе плацебо (что гораздо ниже, чем в других исследованиях адьювантной терапии при люминальном HER2-негативном подтипе), можно сделать вывод о том, что благодаря разработанной системе CPS + EG (*прил. 1*) авторами была отобрана действительно группа высокого риска.

В качестве еще одной дополнительной опции адьювантной терапии люминального HER2-негативного рРМЖ на сегодняшний день мы располагаем результатами исследования MonarchE [26], результаты которого также изменили клиническую практику. Адьювантная терапия абемациклибом в течение 2 лет на фоне стандартной эндокринотерапии продемонстрировала явные преимущества над стандартной эндокринотерапией относительно выживаемости без инвазивной болезни. Абсолютная разница в 4-летних показателях iDFS достигла 6,4% и составила 85,8% в группе абемациклиба против 79,4% в контрольной (ОР = 0,65; 95% ДИ: 0,578–0,762; $p < 0,0001$). Данные по общей выживаемости еще незрелые и при последнем анализе достоверных различий не достигли, что является основным предметом дискуссии относительно целесообразности включения абемациклиба в стандарты лечения рРМЖ. Несомненно, представляется интересным подгрупповой анализ эффективности терапии абемациклибом у носителей герминальных мутаций *BRCA1/2*, но, к сожалению, дизайн исследования не предполагал стратификации по данному признаку [27]. При этом ряд работ, посвященных лечению метастатического люминального HER2-негативного РМЖ, определяют наличие мутаций *gBRCA2* как фактор, снижающий чувствительность к терапии ингибиторами CDK4/6, к которым относится абемациклиб [28–30].

Таким образом, на сегодняшний день выбор тактики дополнительной адьювантной терапии раннего gBRCA-ассоциированного люминального HER2-негативного РМЖ (олапариб или абемациклиб) ложится на плечи клинициста. Совместное применение абемациклиба и олапариба не изучено и не рекомендовано в связи с высоким риском токсических осложнений, к тому же эффективность такой комбинации вызывает большие сомнения. Так, N. Tung и Judy E. Garber, в своем обзоре [31] предлагают следующее теоретическое обоснование: механизм действия ингибиторов CDK4/6 связан с арестом клеточного цикла на этапе G1/S-фазы, что не позволяет клетке войти в фазу S, которая критически важна для реализации эффекта PARP-ингибиторов, вызывающих двухнитевые разрывы ДНК в процессе деления клеточного ядра.

С точки зрения практикующего врача, было бы интересно расширить когорту с ГР+ HER2 рРМЖ. В численном эквиваленте таких пациентов больше, и они представляют очень разнородную группу. Так, опухоли с низкой экспрессией РЭ (экспрессией ниже 10%) формально относятся к ГР+-подгруппе, однако мы не предполагаем высокой эффективности эндокринотерапии, а по прогнозу и ответу на химиотерапию такие опухоли более соответствуют трижды негативному варианту [32–34]. Возможно, при данных ИГХ-характеристиках следовало применять критерии включения как при ТН РМЖ. Клинический интерес также представляет группа люминального HER2-негативного рРМЖ с поражением от 1 до 3 лимфоузлов: такие пациентки подлежат хирургическому лечению на первом этапе, и мы не располагаем данными об индивидуальной чувствительности опухоли к системной терапии.

Что касается продолжительности лечения, эмпирически был выбран 1 год терапии олапарибом. Однако мы знаем, что исследования при раке яичников (например, SOLO-1, PRIMA [35, 36]) предполагали терапию как минимум в течение 2 лет или до прогрессирования болезни. Конечно, риски прогрессирования при раке яичников значимо выше и пролонгированная терапия чаще приводила к развитию тяжелых нежелательных явлений, таких как МДЛ и ОМЛ. С другой стороны, поданализ исследования OlympiA показал не только снижение риска прогрессии РМЖ, но и значимое снижение рисков развития метастатических опухолей и поражения ЦНС, что может стать точкой роста для исследований с более продолжительным применением PARP-ингибиторов.

И последний, но не по значимости для врача и пациента, вопрос связан с переносимостью препарата. Как и ожидалось, лечение было сопряжено с развитием ряда нежелательных явлений, также следует учитывать, что все пациенты до рандомизации получили не менее 6 циклов нео-/адьювантной химиотерапии. Тем не менее приверженность терапии в исследовании оказалась высокой: так, минимум 11 месяцев лечения из 12 запланированных завершили 76% больных когорты олапариба, что сравнимо с 82% из контрольной группы (плацебо).

Наиболее частыми причинами отмены терапии стали тошнота и анемия. Выраженная тошнота чаще сопровождала первые циклы терапии и регрессировала по частоте и степени в ходе лечения. До начала терапии следует обсудить с пациентами риски возникновения и пути преодоления данного вида токсичности, рекомендовать антиэметогенную терапию и адаптировать схему для пациента. Показано, что прием олапариба после небольшого перекуса позволяет облегчить тошноту и снизить риск рвоты [37]. Авторами исследования разработан также алгоритм коррекции анемии. Показано прервать прием олапариба до восстановления уровня гемоглобина выше 9,5 г/дл. Если интервал превышал 2 недели, доза олапариба редуцировалась до 250 мг 2 раза в сутки. Лечение полностью завершали, если для

поддержания уровня Hgb выше 9,5 г/дл требовались повторяющиеся переливания эритроцитарной массы. Благодаря такому подходу переливание компонентов крови потребовались 58 (5,8%) больным из группы терапии олапарибом и 8 (0,9%) – из контрольной группы [11 + Supplementary Table S 15A; <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159>].

Заключение

Исследование OlupriA доказало значимость адъювантного применения олапариба для больных gBRCA-ассоциированным HER2-негативным рРМЖ группы высокого риска. Терапия в течение 1 года позволила достоверно снизить риск рецидива заболевания, развития отдаленных метастазов, в том числе в ЦНС, сократить частоту метастазов, что в итоге трансформировалось в значимое улучшение показателей общей выживаемости. Предсказуемый и управляемый профиль

безопасности обеспечил высокий уровень приверженности терапии, не отразившись на качестве жизни пациентов.

Герминальные мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* обнаруживаются примерно у 5% больных раком молочной железы, среди пациенток с семейным анамнезом РМЖ и РЯ частота возрастает до 30%. Такие опухоли чаще обладают агрессивными характеристиками и имеют неблагоприятный прогноз, но в то же время отличаются чувствительностью к химиотерапии, высокой частотой достижения полных патоморфологических регрессий на фоне проведения неадъювантного лечения. В реальной клинической практике число больных, которым будет показана адъювантная терапия олапарибом в соответствии с критериями включения в исследование, будет относительно невелико, но именно для этой группы пациентов уже сегодня мы можем значимо повысить шансы на излечение. Важным шагом на пути к реализации этой цели является своевременное генетическое тестирование.

Приложение 1 Система CPS + EG [38]

Система оценки риска рецидива заболевания, основанная на клинико-патологической стадии болезни, учитывающая статус эстрогеновых рецепторов и степень злокачественности опухоли. Предполагает количество баллов от 0 до 6, коррелирующее с риском рецидива. Включает в себя: СS – стадия до лечения, PS – патоморфологическая стадия после неадъювантной химиотерапии, E – статус рецепторов эстрогена, G – степень полиморфизма ядер.

Таблица 1

Клиническая стадия	Балл	Патоморфологическая стадия	Балл	Опухолевый маркер	Балл
I	0	0	0	ГР–	1
IIa	0	I	0	G3	1
IIb	1	IIa	1		
IIIa	1	IIb	1		
IIIb	2	IIIa	1		
IIIc	2	IIIb	1		
		IIIc	2		

Показатели выживаемости при раннем и местнораспространенном РМЖ коррелируют с количеством баллов по шкале CPS + EG.

Таблица 2

Балл по шкале CPS + EG	5-летняя выживаемость без отдаленного метастазирования, % (95% ДИ)	5-летняя опухоль-специфическая выживаемость, % (95% ДИ)
0	98 (88–100)	100
1	94 (88–97)	98 (94–100)
2	87 (82–91)	96 (91–98)
3	79 (72–84)	88 (83–92)
4	63 (54–70)	72 (64–79)
5	43 (29–56)	57 (42–70)
6	22 (3–51)	22 (3–51)

Список литературы / References

1. Ray-Coquard I., Pérol D., Pujade-Lauraine E. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. Reply. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382 (16): 1574–1575. <https://doi.org/10.1056/nejmc2000644>
2. Pujade-Lauraine E., Ledermann J. A., Selle F., et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017; 18 (9): 1274–1284. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30469-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30469-2)
3. González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381 (25): 2391–2402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962>
4. Del Campo J. M., Matulonis U. A., Malander S., et al. Niraparib maintenance therapy in patients with recurrent ovarian cancer after a partial response to the last platinum-based chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37 (32): 2968–2973. <https://doi.org/10.1200/jco.18.02238>
5. Артамонова Е. В., Коваленко Е. И., Снеговой А. В., et al. Олапариб в поддерживающей терапии платиночувствительных рецидивов BRCA-

- ассоциированного рака яичников в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования в российской популяции пациенток. *Современная онкология*. 2018; 20 (3): 19–25. https://doi.org/10.26442/1815-1434_2018.3.19-25
- Artamonova E. V., Kovalenko E. I., Snegovoy A. V., et al. Olaparib in maintenance therapy of platinum-sensitive relapses of BRCA-associated ovarian cancer in real clinical practice: First results of an observational study in the Russian patient population. *Modern oncology*. 2018; 20 (3): 19–25. https://doi.org/10.26442/1815-1434_2018.3.19-25
6. Golan T., Hammel P., Reni M., et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381 (4): 317–327. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387>
 7. de Bono J., Mateo J., Fizazi K., et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382 (22): 2091–2102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387>
 8. Матвеев В.Б., Халмурзаев О.А., Евсюкова О.И. et al. Международный опыт применения олапариба при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы: обзор литературы. *Онкоурология*. 2020; 4: 197–206. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-197-206>
 - Matveev V. B., Khalmurzaev O. A., Evsukova O. I. et al. International experience with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer: a review of the literature. *Oncology*. 2020; 4: 197–206. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-197-206>
 9. Robson M., Im S. A., Senkus E., Xu B., et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377 (6): 523–533. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706450>
 10. Litton J. K. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N. Engl. J. Med.* 379, 753–763 (2018). Litton J. K., Rugo H. S., Ethiraj J., et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379 (8): 753–763. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1802905>
 11. Tutt A. N., Garber J. E., Kaufman B., et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384 (25): 2394–2405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215>
 12. Tutt A. N. J.; Garber J. E.; Gelber R. D. et al. Prespecified Event-Driven Analysis of Overall Survival in the OlympiA Phase III Trial of Adjuvant Olaparib in Germline BRCA1/2 Mutation Associated Breast Cancer. In ESMO Virtual Plenary. Abstract VP1–2022; ESMO: Lugano, Switzerland, 2022.
 13. Geyer Jr C. E., Garber J. E., Gelber R. D., et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Annals of oncology*. 2022; 33 (12): 1250–1268. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159>
 14. Atchley D. P., Albaracin C. T., Lopez A., et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (26): 4282–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6231>
 15. Beitsch P. D., Whitworth P. W., Hughes K., et al. Underdiagnosis of hereditary breast cancer: Are genetic testing guidelines a tool or an obstacle? *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37 (6): 453–460. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01631>
 16. Yadav S., Hu C., Hart S. N., et al. Evaluation of germline genetic testing criteria in a hospital-based series of women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38 (13): 1409–1418. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02190>
 17. Kurian AW, Griffith KA, Hamilton AS, et al. Genetic Testing and Counseling Among Patients with Newly Diagnosed Breast Cancer. *JAMA*. 2017; 317 (5): 531–534. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16198>
 18. Kurian A. W., Ward K. C., Howlader N., et al. Genetic testing and results in a population-based cohort of breast cancer patients and ovarian cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37 (15): 1305–1315. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01854>
 19. Childers C. P., Childers K. K., Maggard-Gibbons M., et al. National estimates of genetic testing in women with a history of breast or ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35 (34): 3800–3806. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.6314>
 20. McCarthy A. M., Bristol M., Domchek S. M., et al. Health care segregation, physician recommendation, and racial disparities in BRCA1/2 testing among women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34 (22): 2610–2618. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.0019>
 21. Knerr S., Bowles E. J., Leppik K. A., et al. Trends in BRCA test utilization in an integrated health system, 2005–2015. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2019; 111 (8): 795–802. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz008>
 22. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017; 376 (22): 2147–2159. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1612645>
 23. van Mackelenbergh MT, Seither F, Möbus V, et al. Effects of capecitabine as part of neo-/adjuvant chemotherapy: a meta-analysis of individual breast cancer patient data from 13 randomised trials including 15,993 patients. *Eur J Cancer*. 2022; 166: 185–201. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.02.003>
 24. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, et al. Phase III trial of adjuvant capecitabine after standard neo-/adjuvant chemotherapy in patients with early triple-negative breast cancer (GEICAM/2003–11_CIBOMA/2004–01). *J Clin Oncol*. 2020; 38 (3): 203–213. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00904>
 25. Tung N. M., Zakalik D., Somerfield M. R. Hereditary Breast Cancer Guideline Expert Panel. Adjuvant PARP Inhibitors in Patients with High-Risk Early-Stage HER2-Negative Breast Cancer and Germline BRCA Mutations: ASCO Hereditary Breast Cancer Guideline Rapid Recommendation Update. *J. Clin. Oncol*. 2021, 39, 2959–2961. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01532>
 26. Johnston S. R., Toi M., O'Shaughnessy J., et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): Results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2023; 24 (1): 77–90. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00694-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00694-5)
 27. Johnston S. R., Harbeck N., Hegg R., et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38 (34): 3987–3998. <https://doi.org/10.1200/jco.20.02514>
 28. Safonov A, Bandlamudi C, Tallon de Lara P, et al. Comprehensive genomic profiling of patients with breast cancer identifies germlinesomatic interactions mediating therapy resistance. *SABCS*. 2021; 82 (suppl 4): abstr GS4–08.
 29. Kim JY, Oh JM, Park YH, et al. Which clinicopathologic parameters suggest primary resistance to palbociclib in combination with letrozole as the first-line treatment for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer? *Front Oncol*. 2021; 11: 759150. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.759150>
 30. Bruno L, Ostinelli A, Waisberg F, et al. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor outcomes in patients with advanced breast cancer carrying germline pathogenic variants in DNA repair-related genes. *JCO Precis Oncol*. 2022; 6: e2100140. <https://doi.org/10.1200/PO.21.00140>
 31. Tung N., Garber J. E. PARP inhibition in breast cancer: Progress made and future hopes. *NPJ Breast Cancer*. 2022; 8 (1): 47. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00411-3>
 32. Iwamoto T., Booser D., Valero V., et al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (7): 729–734. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.9619>
 33. Deyarmin B., Kane J. L., Valente A. L., et al. Effect of ASCO/CAP guidelines for determining ER status on molecular subtype. *Annals of Surgical Oncology*. 2013; 20: 87–93. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2588-8>
 34. Gloyeske N. C., Dabbs D. J., Bhargava R. Low ER+ breast cancer: Is this a distinct group? *Am. J. Clin. Pathol.* 141, 697–701 (2014). <https://doi.org/10.1309/ajcp-34cysatwfdpq>
 35. Moore K., Colombo N., Scambia G., et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379 (26): 2495–2505. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1810858>
 36. Gonzalez-Martin A, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 381, 2391–2402 (2019). González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381 (25): 2391–2402. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910962>
 37. Madariaga A, Bowering V, Ahrari S, et al. Manage wisely: poly (ADPribose) polymerase inhibitor (PARPi) treatment and adverse events. *Int J Gynecol Cancer*. 2020; 30 (7): 903–915. <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001288>
 38. Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, et al. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1956–62. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.31.8469>

Статья поступила / Received 24.03.23
Получена после рецензирования / Revised 31.03.23
Принята в печать / Accepted 05.04.23

Сведения об авторах

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

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

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

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

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

About authors

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

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

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

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

Для цитирования: Лубенникова Е.В., Артамонова Е.В. Обновленный анализ – исследование OlympiA: шанс на излечение при раннем и местнораспространенном gBRCA-ассоциированном раке молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2023; (10): 51–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-51-57>.

For citation: Lubennikova E. V., Artamonova E. V. Updated analysis – OlympiA study: Chance of cure in early and locally advanced gBRCA-associated breast cancer. *Medical alphabet*. 2023; (10): 51–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-10-51-57>.



IX ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС

Российского общества специалистов по опухолям
головы и шеи с международным участием



30-31 МАРТА 2023

МОСКВА

Приглашаем Вас принять участие в IX Ежегодном Конгрессе Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи с международным участием, которое состоится по адресу: Новоданиловская набережная, дом 6, корпус 2, отель «Пальмира Бизнес Клуб».

Это главное ежегодное событие для специалистов в области онкологии головы и шеи, а также уникальная возможность узнать о передовых достижениях отрасли и поделиться с коллегами практическим и научным опытом.



Подписка на журнал
2023 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия **«Диагностика и онкотерапия»**

Печатная версия – 700 руб., электронная версия любого журнала – 500 руб. (за номер).

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ», г. Москва

К/с 30101810400000000225,

БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».

Серия **«Диагностика и онкотерапия»** (4 выпуска в год).

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

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

Общая выживаемость считается «золотым стандартом» для оценки клинической пользы противоопухолевой терапии¹⁻³

Общая выживаемость^{1,2}—

это самая предпочтительная конечная точка для адекватной оценки выживаемости при проведении исследований рака молочной железы

~70%
пациентов:

Прожить
как можно
дольше⁴

~60%
ОНКОЛОГОВ:

Продлить
жизнь!⁵



1. US Food and Drug Administration. Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. Available at: <https://www.fda.gov/media/71195/download> дата последнего доступа: 15.04.2022

2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf дата последнего доступа 15.04.2022

3. Hurvitz SA. Evolving options for the treatment of metastatic breast cancer: progression-free survival as an endpoint. *Cancer Treat Rev.* 2011 Nov;37(7):495-504

4. Pfizer Oncology, «Meaningful goals in the management of mBC», June 2017. (Online-Accessed 20 May 2019).

Available:https://www.breastcancerjournal.com/sites/default/files/section-pdf/mBC_goals-whitepaper_final_with_date.pdf.

5. Zanotti G, Hunger M, Perkins J, Horblyuk, Martin M. Treatment patterns and real world clinical outcomes in ER+/HER2-post-menopausal metastatic breast cancer patients in the United States. *BMC Cancer.* 2017;17(1):393.

При поддержке ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 70
Тел. +7 (495) 967-12-70, факс +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru

617608/onco/A4/03.23



ВОЗМОЖНОСТЬ ПЕРЕОСМЫСЛИТЬ

Первый и единственный PARP-ингибитор, одобренный к применению у пациентов с ранним HER2-негативным РМЖ с мутациями в генах BRCA¹

Препарат Линпарза® показан для адъювантной терапии раннего HER2-негативного рака молочной железы высокого риска у взрослых пациентов с мутациями в генах BRCA, ранее получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию¹

37% снижение риска инвазивного заболевания или смерти^{2,3*}

32% снижение риска смерти^{2,3**}

*OR = 0,63; 95% ДИ 0,50–0,78. **OR = 0,68; 99,5% ДИ: 0,47–0,87; P < 0,009.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг (ПН-005941 от 26.11.2019) с учетом изменений от 06.02.2023. 2. Tutt ANJ et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med. 2021;384(25):2394–2405. 3. Tutt ANJ et al. Pre-specified event driven analysis of overall survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. Oral Presentation. Presented at the 2022 ESMO Virtual Primary Session, 16–18 March 2022.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг). Торговое название препарата: Линпарза®. Международное непатентованное название: олапариб. Регистрационный номер: ПН-005941 от 26.11.2019; Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Рак яичников. Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах BRCA у взрослых пациентов, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии; поддерживающей монотерапии платиноустойчивого рецидива эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациентов, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию. Препарат Линпарза® в комбинации с бевацизумабом показан для поддерживающей терапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациентов, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом. Рак молочной железы. Препарат Линпарза® показан для адъювантной терапии раннего HER2-негативного рака молочной железы высокого риска у взрослых пациентов с мутациями в генах BRCA, ранее получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию; монотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах BRCA, ранее получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания. Аденокарциномы поджелудочной железы. Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии метастатической аденокарциномы поджелудочной железы с герминальными мутациями в генах BRCA у взрослых пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания на платиносодержащей химиотерапии первой линии. Рак предстательной железы. Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического кastrационно-резистентного рака предстательной железы с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами. Препарат Линпарза® в комбинации с абиратероном и преднизолоном показан для терапии метастатического кastrационно-резистентного рака предстательной железы у взрослых пациентов. Противопоказания: повышенная чувствительность к олапарибу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата); нарушение функции почек тяжелой степени; нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлда – Гью); дети и подростки в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью: совместный прием с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A, нарушение функции почек средней степени тяжести.

Способ применения и дозы: препарат Линпарза® доступен в виде таблеток дозировкой 100 мг и 150 мг. Рекомендуемая доза препарата Линпарза® составляет 300 мг (две таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг. Таблетки дозировкой 100 мг предназначены для приема в случае необходимости снижения дозы. Информацию по коррекции дозы и дозировке у особых категорий пациентов смогите в полном варианте инструкции. Рекомендуется выполнять клинический анализ крови до начала терапии, повторять его ежемесячно в течение первых 12 месяцев терапии и далее периодически для мониторинга клинически значимых изменений гематологических параметров во время лечения, которые могут потребовать приостановки терапии или снижения дозы препарата и/или дополнительного лечения. Побочное действие: терапия олапарибом обычно сопровождалась изменением лабораторных показателей (или клиническими симптомами) слабой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени по классификации «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (CTCAE)), как правило, не требующими прекращения терапии. Наблюдавшиеся нежелательные реакции 3 и выше степеней (CTCAE) представлены ниже. Используются следующие определения частоты возникновения нежелательных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/1000), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/10000), очень редко (<1/10000). Со стороны крови и лимфатической системы: анемия – очень часто, нейтропения – часто, лейкопения – часто, тромбоцитопения – часто, лимфоцитоз – часто; со стороны иммунной системы: гиперчувствительность – редко; нарушения метаболизма: снижение аппетита – нечасто; нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение – нечасто; со стороны дыхательной системы, средостения и грудной клетки: кашель – нечасто, одышка – часто; со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота – часто, диарея, боль в верхней части живота – редко, стоматит – нечасто; со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь – нечасто, дерматит – редко; общие нарушения: общая слабость (в том числе, астения) – часто; результаты лабораторных и инструментальных исследований: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови – редко; со стороны сосудов: венозная тромбоэмболия – часто; доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы): миелодиспластический синдром/острый миелолейкоз (МДС/ОМЛ) – нечасто. Профиль безопасности препарата Линпарза® в комбинации с бевацизумабом для терапии рака яичников или в комбинации с абиратероном и преднизолоном для терапии рака предстательной железы соответствует профилю безопасности каждого из препаратов. Имеются противопоказания. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата компании АстраЗенека, пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com, заполнить веб-форму <https://aereporting.astrazeneca.com> или связаться с нами по телефону 8 (495) 799-56-99, доб. 2580

Материал предназначен для специалистов здравоохранения
Номер одобрения LYN-RU-16301, дата одобрения 20.03.2023, дата истечения 20.03.2025.

000 «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, www.astrazeneca.ru