

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 8 / 2026



MEDICAL ALPHABET
DIAGNOSTICS
& cancer therapy

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

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

Главный редактор серии
«Диагностика и онкотерапия»
Елена Владимировна Артамонова

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

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

Журнал включен в перечень ВАК (K2).
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается с
письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
К публикации принимаются статьи,
подготовленные в соответствии
с правилами редакции.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

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

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru,
«Почта России»,
Индексы «Урал-Пресс»: 015670,
015671, 015672, 014355, 015673,
015674, 015675, 014400, 014160,
014824, 015676, 015677, 015678

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 20.04.2026

Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2026

Содержание

- 7 Роль электроэнцефалографии в диагностике послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство с применением искусственного кровообращения. Актуальность для онкологии (обзор литературы)
Е. И. Кузнецова
- 12 Меланома кожи. Современные перспективы в комплексном лечении
А. И. Поньрко, П. В. Голубев, Е. С. Кузьмина, В. М. Кузьмин, С. А. Голубева
- 19 Оценка радикальности удаления опухолей головного мозга с применением интраоперационного ультразвукового исследования
Ю. Ю. Дыциров, Л. А. Митина, О. Н. Кирсанова, С. О. Степанов, А. М. Зайцев
- 24 Эффективность реиндукции mFOLFIRINOX при местно-распространенном нерезектабельном и метастатическом раке поджелудочной железы в реальной клинической практике
А. Ю. Кащеева, Я. Е. Чихарева, Г. Г. Макиев, Д. М. Кантеева, М. Ш. Манукян, И. С. Базин, А. А. Трякин
- 29 Анализ факторов прогноза выживаемости у больных раком левых отделов толстой кишки с включением данных вычисляемых гематологических индексов
М. Д. Сиволоб, С. Б. Поликарпова, Д. В. Ерыгин, М. С. Лебедько, С. Ю. Трищенко, А. О. Орозбеков
- 38 Клиническое значение микро- и макрокальцификатов при узловых образованиях щитовидной железы (по данным мультипараметрического ультразвукового исследования и морфологической верификации)
Л. А. Тимофеева, Ю. К. Александров, А. О. Юманов, С. С. Алексеев
- 44 Инаволисиб – новая стратегия терапии эндокринрезистентного PIK3CA-ассоциированного люминального HER2-негативного рака молочной железы
Е. В. Лубенникова, Е. В. Артамонова
- 49 Исследование оланзапина в профилактике и лечении синдрома анорексии-кахексии онкологических больных. Промежуточные результаты
О. В. Пальчинская, С. Л. Гуторов, Е. С. Обаревич, А. А. Румянцев
- 54 Динамика выбора адъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы в реальной клинической практике: третий последовательный анализ предпочтений врачей в Российской Федерации
Е. В. Артамонова, Е. В. Лубенникова

Журнал «Медицинский алфавит» включен в «Белый список» РЦНИ, 2 уровень; в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II Квартиль) по специальностям:

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

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

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

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



Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatiana Sinitska

Alfmed Publishing

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

Editorial Office

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

Editor-in-Chief

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

Editor-in-Chief 'Diagnostics and oncotherapy' series

Elena Artamonova

'Diagnostics and oncotherapy' Project Manager

Nikolay Kiryukhin
medalfavit1@list.ru

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

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

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

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

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

The Editorial Office is not responsible for
content of ads.

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

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

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

Frequency of publication: 36 issues
per year.

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

Signed for press: 20 April 2026.

© 2026 Medical Alphabet

Contents

- 7 The role of electroencephalography in the diagnosis of postoperative cognitive disorders in patients who underwent cardiac surgery with the use of artificial circulation. Relevance for oncology (literature review)**

E. I. Kuznetsova

- 12 Skin melanoma. Modern perspectives in complex treatment**

A. I. Ponyrko, P. V. Golubev, E. S. Kuzmina, V. M. Kuzmin, S. A. Golubeva

- 19 Assessing the completeness of brain tumor resection using intraoperative ultrasound**

Yu. Yu. Dyshirov, L. A. Mitina, O. N. Kirsanova, S. O. Stepanov, A. M. Zaitsev

- 24 Efficacy of mFOLFIRINOX reinduction in locally advanced unresectable and metastatic pancreatic cancer in real clinical practice**

A. Yu. Kashcheeva, Ya. E. Chikhareva, G. G. Makiev, D. M. Kantieva, M. Sh. Manukyan, I. S. Bazin, A. A. Tryakin

- 29 Analysis of prognostic factors for survival in patients with cancer of the left colon including data from calculated hematological indices**

M. D. Sivolob, S. B. Polikarpova, D. V. Erygin, M. S. Lebedko, S. Yu. Trishchenkov, A. O. Orozbekov

- 38 Clinical significance of micro- and macrocalcifications in thyroid nodules (based on multiparametric ultrasound and morphological verification)**

L. A. Timofeeva, Yu. K. Aleksandrov, A. O. Yumanov, S. S. Alekseev

- 44 Inavolisib: a new treatment strategy for endocrine-resistant PIK3CA-associated luminal HER2-negative breast cancer**

E. V. Lubennikova, E. V. Artamonova

- 49 Olanzapine in the prevention and treatment of cancer-related anorexia-cachexia syndrome: interim results**

O. V. Palchinskaia, S. L. Gutorov, E. S. Obarevich, A. A. Rumyantsev

- 54 The dynamics of adjuvant therapy selection for HER2-positive breast cancer in real clinical practice: the third consecutive analysis of physicians' preferences in the Russian Federation**

E. V. Artamonova, E. V. Lubennikova

The Medical Alphabet is included into <https://www.rcsi.science/> and the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (II Q) in the following specialties:

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

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

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

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

Главный редактор журнала

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

Редакционный совет журнала

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Филатова Елена Глебовна («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России (Москва)

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

Редакционная коллегия серии «Диагностика и онкотерапия»



Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

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

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

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

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

Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Поликарпова Светлана Борисовна (Москва), д.м.н., проф. кафедры онкологии 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»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editor-in-Chief

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Filatova E. G., (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.), prof. at I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Scherbo S. N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Diagnostics and Oncotherapy' series

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Scientific Editor

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Radjabova Z. A.-G., DM Sci (habil.), head of Surgical Dept of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Petrov, St. Petersburg, Russia

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

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

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

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

Роль электроэнцефалографии в диагностике послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство с применением искусственного кровообращения. Актуальность для онкологии (обзор литературы)

Е. И. Кузнецова

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) (снижение памяти, внимания, нарушение нейродинамики и др.) – распространенное осложнение особенно у пожилых пациентов хирургического профиля, снижает качество жизни и является актуальной социально значимой проблемой. Компьютерная электроэнцефалография (ЭЭГ) является информативным методом для оценки функционального состояния головного мозга. У больных с онкологическими заболеваниями и конкурирующей сердечно-сосудистой патологией имеется возможность проводить поэтапные или одномоментные операции на сердце и легком для дальнейшего противоопухолевого лечения.

Цель. На основании данных литературы изучить значение ЭЭГ в ранней диагностике и прогнозировании ПОКД у кардиохирургических пациентов, перенесших операцию КШ без /с применением ИК.

Методы. При написании обзора литературы проведен анализ данных, представленных в базах данных Pubmed, Medline, Scopus с 2004 по 2025 год.

Результаты. Компьютерная ЭЭГ имеет большое значение для ранней диагностики и прогнозирования послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, перенесших КШ без /с применением ИК. Сопоставление ЭЭГ – частотных составляющих и данных нейропсихологического тестирования позволили выявить ЭЭГ-маркеры и предикторы когнитивного снижения в раннем послеоперационном периоде у пациентов после КШ без/с применением ИК. Однако, в исследования не включали пациентов с онкопатологией и лиц старше 70 лет. Это открывает возможности для ранней диагностики функционального состояния ЦНС у больных раком легкого и конкурирующей сердечно-сосудистой патологией при операциях на легком и сердце без /с применением ИК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЭЭГ, искусственное кровообращение, послеоперационная когнитивная дисфункция, симультанные операции, онкология.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The role of electroencephalography in the diagnosis of postoperative cognitive disorders in patients who underwent cardiac surgery with the use of artificial circulation. Relevance for oncology (literature review)

E. I. Kuznetsova

National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Postoperative cognitive dysfunction (POCD) (decreased memory, attention, impaired neurodynamics, etc.) is a common complication especially in elderly patients of cardiosurgical and oncosurgical pathology, which reduces the quality of life and is an actual socially significant problem. Computer electroencephalography (EEG) is an informative method for assessing the functional state of the brain. Patients with cancer and competing cardiovascular pathology have the opportunity to perform staged or simultaneous operations on the heart and lung for further antitumor treatment.

Objective. Based on the literature data, to find out the role of EEG in diagnosis of postoperative cognition dysfunction (POCD) in patients with cardiovascular pathology after cardiac surgery without /under conditions of AC.

Methods. We found and analyzed data in specialized medical data base Pubmed, Scopus, Web of Science about EEG methods in patients after heart bypass with/without AC from 2004 to 2025 years.

Results. Computer EEG is very important for early diagnosis and prognosis for postoperative cognitive dysfunction in patients with coronary heart disease (CHD) after coronary artery bypass with/without AC. However, the studies did not included patients with oncopathology, people over 70 years of age. It opens possibilities for early diagnosis of central nervous system functional condition in patients with lung cancer and cardiovascular disorders in simultaneous (concomitant heart and lung with/without AC) surgery.

KEYWORDS: EEG, artificial blood circulation, postoperative cognitive dysfunction, simultaneous surgery, oncology.

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

Злокачественные новообразования – проблема всех возрастов, от детского (включая врожденные формы) до пожилого [1, 2]. Но современные возможности противоопухолевого лечения, включая инновационные хирургические

подходы, лекарственные препараты, клеточные технологии и лучевую терапию, позволили излечивать подавляющее число больных [3, 4]. Так, при высокоагрессивных лимфомах у детей многолетняя общая выживаемость (ОВ)

составляет 95,8 %, а при остром лимфобластном лейкозе – 91,8 % [5, 6]. Принципы противоопухолевого лечения, разработанные в детской онкологии, были успешно внедрены в лечение взрослых больных, что способствовало повышению 5-летней ОВ до 85 % при лимфоме Беркитта и других вариантах лимфом [7, 8].

Обратной стороной высокой эффективности противоопухолевого лечения является его токсичность. И среди отдаленных вариантов токсичности патология сердечно-сосудистой системы занимает одно из ведущих мест, что в сочетании с увеличением продолжительности жизни онкологических больных, делает проблему отдаленной кардиотоксичности важной с медицинских и социальных позиций [9, 10]. С другой стороны, диагностика онкологического заболевания у пациента пожилого возраста, страдающего заболеваниями сердечно-сосудистой системы, порой требует одномоментного проведения онкохирургической и кардиохирургической операции аорто-коронарного/коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (ИК). Однако, одномоментные хирургическое вмешательство сопряжено с риском послеоперационного повреждения центральной нервной системы (ЦНС). Для профилактики неврологических осложнений проводятся мероприятия по церебропротекции с учетом факторов риска до операции.

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) – распространенное осложнение после операций на сердце. Когнитивная дисфункция чаще проявляется у пациентов, перенесших операцию на сердце, чем у пациентов, которым были проведены операции на других органах. Клинические наблюдения показали, что пульсирующий поток крови лучше неппульсирующего, а мембранный оксигенатор лучше пузырькового с точки зрения послеоперационного когнитивного статуса. Тем не менее, результаты оценки когнитивных функций у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ) с ИК и без него, противоречивы. Точные механизмы послеоперационной когнитивной дисфункции после КШ остаются неясными. Для оценки когнитивного статуса пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) рекомендовано проводить комплексную послеоперационную когнитивную оценку с использованием нейропсихологических тестов, исследованием церебральных биомаркеров и электроэнцефалографию [11].

У больных после АКШ с/без применения ИК основными повреждениями головного мозга являются: острое нарушение мозгового кровообращения у 2–4 % пациентов, и когнитивные нарушения (снижение памяти, внимания, нейродинамики) у 40–70 % пациентов в раннем послеоперационном периоде и могут сохраняться в течение года [12]. Для исследования функционального состояния головного мозга наибольшее распространение в клинической практике получила компьютерная электроэнцефалография (ЭЭГ). Применение количественного анализа ЭЭГ дает возможность оценивать изменения спектральной мощности в различных диапазонах частот: дельта, тета, альфа, бета, гамма, а затем проводить статистическую обработку [13].

В настоящее время совершенствование технологий в хирургии и анестезиологии позволило проводить операции у больных пожилого возраста с онкологическими заболеваниями и сопутствующей тяжелой сердечно-сосудистой патологией, однако имеется риск повреждения головного мозга. У больных с тяжелой сердечно-сосудистой патологией и злокачественными новообразованиями проведение кардиохирургического вмешательства АКШ с применением ИК является эффективным методом для улучшения сердечно-сосудистого здоровья независимо от типа или стадии рака [14]. Поэтапные или одномоментные операции на сердце и легком при раке являются эффективным методом хирургического лечения, что дает возможность проведения дальнейшего противоопухолевого лечения [15].

Своевременное выявление ПОКД крайне важно для раннего начала лечения и предупреждения тяжелого когнитивного дефицита. С этой целью Международная рабочая группа по изучению когнитивных функций и рака предложила свод рекомендаций по оценке и изучению когнитивных нарушений при раке, который заложил основу для унификации исследований. Рекомендуется проводить тестирование на обучаемость, память, скорость обработки информации и исполнительные функции [16].

При изучении когнитивных дефицитов внимания, памяти, психомоторных реакций ПОКД выявляется у 30–36 % пациентов после плановых кардиохирургических операций (аортокоронарное шунтирование, протезирование аортального клапана сердца), и у 31 % пациентов после операций по поводу злокачественных новообразований грудной или брюшной полости, и оказывает негативное влияние на течение восстановительных процессов и прогноз. Большинство факторов риска отсроченных когнитивных нарушений являются предоперационными, что позволяет заранее оценить возможность изменения хирургической техники и сопутствующей терапии [17].

У половины пожилых пациентов после онкологической операции наблюдается улучшение когнитивных функций, в то время как у 12 % пациентов имеется снижение когнитивных функций. Пожилой возраст, низкий предоперационный балл по шкале MMSE (англ. Mini-mental State Examination – краткая шкала скрининга психического статуса, оценивающая ориентацию во времени и месте, кратковременную память, внимание, счет) и обширное хирургическое вмешательство являются факторами риска снижения когнитивных функций через 3 месяца после операции [18].

В основе ПОКД лежит нейровоспаление, нейротоксичность, нарушение передачи импульса, однако патогенез этого нарушения до настоящего времени недостаточно изучен. Вероятно, целесообразно рассматривать все механизмы (нейротоксичность используемых средств, а также многих факторов анестезии и операции; нарушение нейротрансмиссионных механизмов передачи информации; развивающееся в ответ на травму нейровоспаление) могут быть ответственны за инициацию сложных нейрофизиологических процессов, приводящих к когнитивной дисфункции в комплексе с морфофункциональными нарушениями [19].

Важным фактором когнитивного снижения у онкологических пациентов является наличие самого онкологического заболевания. Патогенез когнитивных нарушений у больных с онкопатологией может быть связан со специфичностью иммунного ответа. У пациентов с онкологическими заболеваниями повышен уровень циркулирующих цитокинов по сравнению со здоровыми людьми. Цитокины проникают через гемато-энцефалический посредством насыщающих переносчиков, или путем пассивной диффузии через пространства между эндотелиальными клетками сосудов с активацией макроглии и астроцитов [20]. На когнитивные функции у пациентов с онкопатологией помимо опухолевого процесса и проводимого лечения, оказывают влияние многие другие факторы, в том числе сопутствующие заболевания, возраст, вариант опухоли, факт прогрессирования заболевания, различия в исходных показателях когнитивного тестирования.

Когнитивные нарушения у пациентов с онкологическими заболеваниями без поражения ЦНС, также обозначаемые как онкоассоциированные когнитивные нарушения (CRCI – cancer-related cognitive impairment), в основном связывают с химиотерапевтическим лечением [20]. Однако, патофизиология этого нарушения сложна и не может быть объяснена только химиотерапией. Помимо самого опухолевого заболевания и противоопухолевой терапии, значительную роль играют психологические факторы, такие как тревожность, депрессия и нарушения сна. Сегодня известно, что на когнитивные функции влияют не только возраст, но и молекулярно-генетические изменения. Морфологически онкоассоциированная когнитивная дисфункция может поражать лобную кору и гиппокамп [21].

Снижение когнитивных функций у онкологических больных с опухолями вне ЦНС, по данным ПЭТ/КТ, ассоциировано с повышенным метаболизмом глюкозы в областях мозга, связанных с вниманием, таких как таламус. Эти изменения выявлены преимущественно у больных раком легкого [22]. Помимо когнитивных нарушений, пациенты могут испытывать связанную с раком усталость до начала лечения. Нарушение памяти предшествует усталости и другим симптомам заболевания [23].

Однолегочная вентиляция (ОЛВ) нарушает кислородный баланс головного мозга и вызывает ПОКД. В проспективном исследовании сравнивалась частота возникновения ПОКД и интраоперационной церебральной десатурации у пациентов, перенесших ОЛВ и анестезию пропофолом, с пациентами, перенесшими ОЛВ и анестезию севофлураном во время операции на легких. Показано, что через пять дней после операции статистически значимой разницы в частоте развития ПОКД между группами пациентов, получившими севофлуран и пропофол, выявлено не было. После операции на легких в обеих группах относительно часто наблюдалась послеоперационная когнитивная дисфункция [24].

Поскольку данных литературы по проведению ЭЭГ-исследований и нейропсихологического тестирования у онкологических больных, перенесших операции на сердце

и на легком при раке не нашло отражения в литературе, то это свидетельствует о необходимости проведения подобных исследований и анализа полученных результатов. Применение ЭЭГ для изучения ПОКД лучше разработано в кардиохирургии. Кардиохирургические операции часто сопровождаются ишемией головного мозга. В немногочисленных исследованиях изучались изменения электрической активности мозга после операций на сердце. У больных с ИБС, перенесших кардиохирургическое вмешательство, послеоперационные изменения на ЭЭГ характеризовались увеличением, по сравнению с показателями до операции, мощности бета-ритма, наиболее выраженным в диапазоне бета1. Нарастание бета1 активности указывает на дисфункцию коры головного мозга [25].

В патогенезе ПОКД принимают участие многие факторы общей анестезии, в том числе метаболические, гипоксические, токсические, что приводит к повреждению стенок церебральных сосудов на уровне микроциркулярного русла, нарушению обмена внутриклеточного кальция, разобщению ассоциативных и межнейронных связей структур головного мозга [26]. Отмечается, что при проведении операций в условиях общей анестезии и ИК ритмическая активность головного мозга подвержена влиянию температурного режима операции, глубины анестезии, нарушений в обмене веществ, в частности гипогликемии, и артериальной ауторегуляции [27].

Особый интерес представляют работы, в которых с помощью ЭЭГ можно прогнозировать риск развития послеоперационных церебральных нарушений у пожилых пациентов. Показано, аномальные колебания мощности ЭЭГ и функциональной связности между отдаленными участками мозга тесно связаны с частотой возникновения и долгосрочными неблагоприятными последствиями постнатальной энцефалопатии у пожилых людей [28]. У кардиохирургических пациентов ЭЭГ – изменения в виде повышенного уровня низких частот, снижения суммарной мощности и соотношение медленных и быстрых ритмов, могут указывать на ПОКД [29].

При кардиохирургических и онкохирургических операциях возрастает риск микроэмболии. Однако, если при кардиохирургических операциях этот риск связан с применением ИК, то у пациентов с онкопатологией он может быть обусловлен исходной предрасположенностью к тромбообразованию – гиперкоагуляционным состоянием, вызванным химио- и лучевой терапией. У пациентов с онкологическими заболеваниями высокая частота коагулопатии определяется специфичностью патогенетических механизмов развития онкоассоциированного ишемического инсульта [30]. При исследовании ПОКД у пациентов после операций с использованием искусственного кровообращения, обнаружена связь характеристик микроэмболов и снижением гемодинамических показателей по данным функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [31].

К факторам риска развития ПОКД относятся: мужской пол, гипертоническая болезнь, депрессивные состояния, уровень образования, отягощенный неврологический и соматический анамнез. Возраст старше 65 лет является

фактором риска поздней ПОКД. В ретроспективном исследовании Oyoshi T, и соавт., показано, более чем у трети пациентов, перенесших операцию на сердце, развилась ПОКД. Показано, предоперационное умеренное когнитивное расстройство и инфаркты мозга, выявленные с помощью МРТ, являются факторами риска развития ПОКД [32].

Фактором риска снижения когнитивных функций у кардиохирургических пациентов является гипоперфузия, вызванная сердечной недостаточностью. Перфузия крови, иммунный ответ и окислительный стресс являются возможными основными механизмами когнитивной дисфункции, указывая на то, что гематоэнцефалический барьер, глиальные клетки и β амилоид могут играть активную роль в этих механизмах [33]. Исследования, посвященные сравнению регионарной и общей анестезии, не выявили различий в проявлениях ПОКД. Точные механизмы послеоперационной когнитивной дисфункции после аортокоронарного шунтирования остаются неясными.

В серии работ по изучению ЭЭГ и когнитивного статуса у пациентов с ИБС, перенесших КШ, с применением ИК. удалось выявить нейропсихологические и ЭЭГ – маркеры ранней ПОКД. В исследовании Трубниковой О. А., и соавт., включающей 114 пациентов в возрасте старше 50 лет, с помощью нейрофизиологического тестирования и ЭЭГ- исследования показано, операция КШ, проведенная в условиях ИК, в 79 % случаев осложняется развитием ранней ПОКД. Когнитивное снижение наблюдалось в таких доменах как нейродинамика и память. Установлено, что ранняя ПОКД сопровождается ЭЭГ-признаками корковой дисфункции в виде увеличения мощности низкочастотных тета-ритмов [34]. Существует сложное взаимодействие между ритмами ЭЭГ, структурными и функциональными изменениями головного мозга. Исследование лиц с легким когнитивным снижением обнаружило, что увеличение мощности тета-волн связано с нарушением перфузии головного мозга в гиппокампе. Высокое соотношение мощности альфа3/альфа2 на ЭЭГ связано с истончением височно-теменной коры, атрофией гиппокампа и снижением региональной мозговой перфузии в медиальной височной коре [35]. В работе Тарасовой И. В., и соавт., включающей 85 пациентов с ИБС, с помощью психологического и ЭЭГ-исследования установлено, высокие значения показателей мощности бета-ритмов и соотношение тета/бета- активности так же, как и наличие стенозов сонных артерий, на 50 % увеличивают вероятность развития когнитивного дефицита в послеоперационном периоде после КШ [36]. На формирование стойкой ПОКД могут оказывать влияние факторы, связанные с прогрессированием атеросклероза мозговых артерий [37].

Имеются исследования, посвященные поиску источников низкочастотных тета-ритмов, ассоциированных с кардиохирургическим вмешательством. У пациентов, находящихся в раннем послеоперационном периоде после КШ, изменение плотности источников тета-ритма отмечены в поле Бродмана31, в теменно-затылочных долях головного мозга и предклинье, что может свидетельствовать об их повреждении, ассоциированном с кардиохирургическим вмешательством [38].

Особый интерес представляют исследования, посвященные поиску ЭЭГ-предикторов и объективных маркеров ПОКД у кардиохирургических пациентов, перенесших КШ в условиях ИК. Тарасова И. В., и соавт., с помощью ЭЭГ и нейропсихологического тестирования, провели исследование у пациентов до операции и после КШ с использованием ИК. Показано, на 7–10 сутки после КШ у пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией наблюдали менее выраженную десинхронизацию тета-активности в левых лобно-центральных областях коры, по сравнению с пациентами без когнитивного снижения. Снижение когнитивных функций у пациентов после КШ в условиях ИК, определяемое по данным нейропсихологического тестирования, сопровождалось патологическими изменениями, связанной с выполнением когнитивной задачи тета-активности коры. Анализ вызванной синхронизации/десинхронизации ЭЭГ авторы предлагают использовать в качестве предикторов послеоперационных когнитивных расстройств, а также объективных маркеров послеоперационной когнитивной дисфункции [39].

Ранняя ПОКД в большинстве случаев обратимое состояние. Своевременная диагностика ПОКД способствует восстановлению интеллектуальных функций в течение трех месяцев после хирургического вмешательства. Для профилактики данного осложнения проводятся мероприятия по церебропротекции с учетом факторов риска до операции. К немедикаментозным методам коррекции нарушений ПОКД у пациентов после кардиохирургических операций относится гипотермия, оказывающая существенное влияние на метаболические процессы головного мозга. Согласно исследованиям, непродолжительная умеренная гипотермия (34 °C) уменьшает частоту возникновения ПОКД на 30–40 %. Глубокая гипотермия (28–32 °C) не оказывает положительного эффекта [40].

Использование интраоперационного мониторинга ЭЭГ у больных кардиохирургического профиля уменьшает продолжительность ПОКД до 3-х месяцев, однако частота ранней ПОКД остается неизменной. Интраоперационный мониторинг церебральной сатурации способствует снижению частоты ПОКД [41].

Применение минимизированного экстракорпорального кровообращения не оказывает негативного влияния на когнитивные функции мозга у пожилых пациентов после АКШ. Более того, у пациентов наблюдается значительное улучшение когнитивных функций через 3 месяца [42].

Таким образом, по данным литературы не удалось найти информацию по применению ЭЭГ и нейропсихологических тестов для изучения ПОКД у онкологических пациентов с конкурирующей сердечно-сосудистой патологией, оперированных по поводу рака легкого и КШ без/с применением ИК.

Заключение

ЭЭГ с применением количественного анализа является ценным методом диагностики ПОКД у пациентов с ишемической болезнью сердца после АКШ в условиях ИК. Сердечно-сосудистая и онкологическая патология довольно часто сочетаются особенно у пожилых пациентов. Для снижения кардиальных рисков после онкологических операций имеется возможность выполнять поэтапные или одновременные операции на сердце (АКШ) и на легком для

дальнейшего лечения. В связи с этим, проведение ЭЭГ-исследований в периоперационном периоде способствует ранней диагностике ПОКД. Для диагностики ПОКД широко применяются нейропсихологические тесты, реже – в сочетании с объективными методами нейровизуализации, в частности компьютерной ЭЭГ. Когнитивное снижение по данным нейропсихологического тестирования у пациентов после кардиохирургических операций в условиях ИК, сопровождается патологическими изменениями ЭЭГ, имеющими частотно-пространственные характеристики, что позволяет использовать ЭЭГ-показатели в качестве объективных маркеров когнитивной дисфункции. Особое значение имеет прогностическое значение метода. С помощью ЭЭГ до операции можно прогнозировать риск развития ПОКД.

Точные механизмы ПОКД после АКШ остаются неясными. Вероятно, целесообразно рассматривать все механизмы в комплексе с морфофункциональными нарушениями. В исследования обычно не включают больных с онкопатологией и хроническими заболеваниями легких. Это диктует необходимость проведения ЭЭГ до и после симультанных операций у онкологических пациентов, анализировать информацию о частоте развития ПОКД и методах ее коррекции. Когнитивной дисфункции следует уделять большое внимание при лечении онкологических больных.

Список литературы / References

1. Валиев Т.Т., Махонина Л.А., Ковригина А.М., Шолохова Е.Н., Тупицын Н.Н., Серебрякова И.Н., Менткевич Г.Л. Случай врожденного ангерганосклеточного гистиоцитоза у ребенка раннего возраста. Онкогематология. 2011. Т. 6. № 2. С. 19–23.
2. Geriatric hematology. Diseases of the blood system in older age groups. Volume II edited by L.D. Grinshpun, A.V. Pivnik. Moscow: Medium, 2012. 728 p. (In Russ.).
3. Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. Препараты аспаргиназы: новый взгляд на механизм действия, побочные эффекты и опыт использования в протоколах группы BFM (Berlin-Frankfurt-Munster). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021. Т. 8. № 4. С. 81–89.
4. Nemirovchenko V.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Kondratich K.L. Результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей с включением эпигенетических препаратов. Онкогематология. 2020. Т. 15. № 2. С. 19–28.
5. Nemirovchenko V.S., Shervashidze M.A., Valiev T.T., Kondratich K.L. Results of treatment of acute myeloid leukemia in children with the inclusion of epigenetic drugs. Oncohematology. 2020. Vol. 15. No. 2. pp. 19–28. (In Russ.).
6. Валиев Т.Т. Лимфома Беркита у детей: 30 лет терапии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99. № 4. С. 35–41.
7. Valiev T.T., Burkitt's lymphoma in children: 30 years of therapy. Pediatrics. Journal im. G.N. Speransky. 2020. Vol. 99. No. 4. P. 35–41. (In Russ.).
8. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., Буруцкая Т.И., Попова Н.А., Осмульская Н.С., Алексерова Г.А., Сабантсев С.Л., Гордеева З.С., Смирнов В.Ю., Побережная О.А., Юлдашева С.Н., Бабич И.А., Батманова Н.А., Варфоломеева С.Р. Протокол ALL-C BFM 2002: результаты лечения острого миелоидного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2022. Т. 15. № 2. С. 119–129.
9. Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., Burlutskaya T.I., Popova N.A., Osmulskaya N.S., Alekserova G.A., Sabantsev S.L., Gordееva Z.S., Smirnov V.Yu., Poberezhnaya O.A., Yuldasheva S.N., Babich I.A., Bat'manova N.A., Varfolomeeva S.R. Protocol ALL-C BFM 2002: results of treatment of acute myeloid leukemia in children in the framework of a multicenter clinical trial. Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice. 2022. Vol. 15. No. 2. P. 119–129. (In Russ.).
10. Барях Е.А., Тюрин Н.Г., Воробьев В.И., Гемджян Э.Г., Мангасарова Я.К., Клысова Г.А., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е., Вернюк М.А., Червонцева А.М., Поляков Ю.Ю., Мисюркина А.Е., Валиев Т.Т., Жеребцова В.А., Магомедова А.У., Галстян Г.М., Яцков К.В., Нестерова Е.С., Воробьев А.И. и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркита по протоколу LB-M-04. Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 7. С. 4–14.
11. Baryakh E.A., Tyurin N.G., Vorobyov V.I., Gemdzhyan E.G., Mangasarova Y.K., Klyasova G.A., Kovrigina A.M., Obukhova T.N., Zvonkov E.E., Vernyuk M.A., Chervontseva A.M., Polyakov Yu.Yu., Misyurina A.E., Valiev T.T., Zherbtsova V.A., Magomedova A.U., Galstyan G.M., Yatskov K.V., Nesterova E.S., Vorobyov A.I. and others. Twelve years of experience in the treatment of Burkitt's lymphoma according to the LB-M-04 protocol. Therapeutic archive. 2015. T. 87. No. 7. P. 4–14. (In Russ.).
12. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Капанская И.Б., Воробьев И.А., Самоилова Р.С., Гордизе Л.А., Рыжикова Н.А., Валиев Т.Т., Гилязидинова Е.А., Джулакин У.Л., Егорова Е.К., Звонков Е.Е., Красильникова Б.Б., Магомедова А.У., Марголин О.В., Марин Д.С., Кременецкая А.М., Кравченко С.К., Воробьев А.И. Эффективность терапии различных вариантов анапластических Т-крупноклеточных лимфом. Терапевтический архив. 2008. Т. 80. № 7. С. 33–37.
13. Vinogradova Yu.E., Lutsenko I.N., Kapanskaya I.B., Vorobyov I.A., Samoylova R.S., Gorgidze L.A., Ryzhikova N.A., Valiev T.T., Gilyazidinova E.A., Dzhulakyan U.L., Egorova E.K., Zvonkov E.E., Krasilnikova B.B., Magomedova A.U., Margolin O.V., Maryin D.S., Kremenezskaya A.M., Kravchenko S.K., Vorobyov A.I. Efficiency of therapy of various variants of anaplastic large T-cell lymphomas. Therapeutic archive. 2008. Vol. 80. No. 7. P. 33–37. (In Russ.).
14. Зоева Г.Е., Валиев 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.
- Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф., Моисеенко Е.И., Медведевская Е.Г., Мikhailova S.N., Sinyagina Yu.V. Remote consequences of therapy for malignant tumors in children: 35 years of clinical observations. Modern oncology. 2016. Vol. 18. No. 1. Pp. 55–60. (In Russ.).
10. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021. Т. 8. № 4. С. 60–70.
11. Guryeva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). Russian journal of pediatric hematology and oncology. 2021. Vol. 8. No. 4. Pp. 60–70. (In Russ.).
12. Shi-Min Yuan, Hong Lin. Postoperative Cognitive Dysfunction after Coronary Artery Bypass Grafting // Braz J Cardiovasc Surg 2019 34(1):76–84.
13. Бокерия А.А., Голухова Е.З., Полунина А.Г. и др. Когнитивные функции после операций с искусственным кровообращением в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Креативная кардиология. 2011. Т. 2. С. 71–88.
14. Bokeria A.A., Golukhova E.Z., Polunina A.G., et al. Cognitive functions after operations with artificial circulation in the early and late postoperative period. Creative cardiology 2011; 2: 71–88. (In Russ.).
15. Марк Р. Нюер. Количественный анализ и топографическое картирование ЭЭГ: методики, проблемы, клиническое применение // Марк Р. Нюер // Успехи физиологических наук. 1992. Т. 23. № 1. С. 20–39.
16. Mark R. Nuer. Quantitative analysis and topographic mapping of EEG: methods, problems, and clinical application // Mark R. Nuer // Advances in physiological sciences. 1992. Vol. 23. No. 1. P. 20–39. (In Russ.).
17. Pushparaj B., Donisat T., Balanescu DV, Park JK. Coronary Revascularization in Patients With Cancer // Curr Treat Options Cardiovasc Med 2023; 25(6):143–158. doi: 10.1007/s11936-023-00982-9.
18. Герасимов С.С., Давыдов М.И., Давыдов М.М. Современная стратегия хирургического лечения онкологических больных с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Российский онкологический журнал. 2018; 23 (3–6): 120–128. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2019-23-3-6-120-128
19. Gerasimov S.S., Davydov M.I., Davydov M.M. Modern strategy of surgical treatment of cancer patients with severe concomitant cardiovascular diseases. Russian Journal of Oncology. 2018; 23 (3–6): 120–128. (In Russ.). DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2019-23-3-6-120-128
20. Wefel J.S., et al. International Cognitive and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer Lancet Oncol 2011 12(7): 703–8.
21. Цыган Н.В., Сандалова О.С., Яковлева В.А., и др. Когнитивные нарушения после обширных хирургических операций. Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. 2025; 125 (4 2): 74–80.
22. Tsygan NV, Sandalova OS, Yakovleva VA, et al. Cognitive impairment after major surgical operations. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2025; 125 (4 2): 74–80. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/101716/101716/202512504274
23. Plas M. Cognitive decline after major oncological surgery in the elderly // M. Plas, E. Rotteveel, G.J. Izaks, J.M. Spikman, H. van der Wal-Huisman, B. van Eften, A.R. Absalom, M.J.E. Mourits, G.H. de Bock, B.L. van Leeuwen // Eur. J. Cancer. 2017. Vol. 86. P. 394–402.
24. Полушин Ю.С., Полушин А.Ю., Юкина Г.Ю., Кожемякина М.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция – что мы знаем и куда двигаться дальше // Вестник анестезиологии и реаниматологии 2019 Том 16 № 1. С. 19–28. http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28
25. Polushin Yu.S., Polushin A. Yu., Yukina G. Yu., Kozhemyakina M.V. Postoperative cognitive dysfunction – what do we know and where to go next // Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation 2019 Vol. 16 No. 1. P. 19–28. (In Russ.). http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28
26. Deprez S. International cognition and cancer task force recommendations for neuroimaging methods in the study of cognitive impairment in non-CNS cancer patients // S. Deprez, S.R. Kesler, A.J. Saykin [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. 2018. Vol. 110. N3. P. 223–231.
27. Oliver Rick, Alexandra Gerhardt, Georgia Schilling Cancer-Related Cognitive Dysfunction: A Narrative Review for Clinical Practice. Oncol Res Treat. 2024; 47 (5): 218–223.
28. Zhang W., Ning N., Li X., Niu G., Bai L., Guo Y., et al. (2016). Changes of brain glucose metabolism in the preoperative patients with non-small cell lung cancer: a retrospective PET/CT study. PLoS One 11: e0161325. DOI: 10.1371/journal.pone.0161325
29. Olson B., Marks D. L. Pre-treatment Cancer-Related Cognitive Impairment – Mechanisms and Outlook. Cancers (Basel) 2019 16:11(5):687. doi: 10.3390/cancers11050687
30. Egawa J., Inoue S., Nishiwada T., et al. Effects of anesthetics on early postoperative cognitive outcome and intraoperative cerebral oxygen balance in patients undergoing lung surgery: a randomized clinical trial. Can J Anaesth. 2016; 63: 161–169.
31. Golukhova E.Z., Polunina A.G., Lefferova NP, et al. Electroencephalography as a tool for assessment of brain ischemic alterations after open heart operations. Stroke Res Treat 2011; 2011: 980873.
32. Cascella M, Bimonte S. The role of general anesthetics and the mechanisms of hippocampal and extrahippocampal dysfunctions in the genesis of postoperative cognitive dysfunction. Neural Regen Res. 2017; 12 (11): 1780–1785. DOI: 10.4103/1673-5374.219032. PMID: 29239315; PMCID: PMC 5745823
33. Gehring H., Meyer zu Westrup L., Boye S., Opp A., Hofman U. Transcranial Doppler, EEG and SEP monitoring. Applied cardiopulmonary pathophysiology. 2009; 13 (26–00): 224–236.
34. Xuemiao Tang, Xinxin Zhang, Hailong Dong, Guangchao Zhao Electroencephalogram Features of Perioperative Neurocognitive Disorders in Elderly Patients: A Narrative Review of the Clinical Literature Brain Sci 2022 13: 182: 1073.
35. Reis HJ, Oliveira AC, Mukhamedyarov MA, Zefirov AL, Rizvanov AA, Yalvac ME, et al. Human cognitive and neuro-psychiatric bio-markers in the cardiac peri-operative patient. Cur Mol Med. 2014; 14 (9): 1155–1163.
36. Dardiotis E. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review) // E. Dardiotis, A.M. Aloizou, S. Markoula, et al. // Int. J. Oncol. 2019. Vol. 54. № 3. P. 779–796.
37. asir Abu-Omar, Alberto Cifelli, Paul M Matthews, David P Taggart The role of microembolisation in cerebral injury as defined by functional magnetic resonance imaging Eur J Cardiothorac Surg 2004 Sep; 26 (3): 586–91. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.05.022
38. Oyoshii T, Maekawa K, Mitsuta Y, Hirata N. Predictors of early postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients undergoing cardiac surgery: retrospective observational study. J Anesth. 2023; 37 (3): 357–363. DOI: 10.1007/s00540-023-03164-w. PMID: 36658371
39. Chengyang Xu, Xueshu Tao, Xiaonan Ma, Zhipeng Cao. Cognitive Dysfunction after Heart Disease: A Manifestation of the Heart-Brain Axis Oxid // Med Cell Longev 2021:4899688
40. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Мамонтова А.С., Сырова И.Д., Малеева О.В., Барбараш О.Л. Структура когнитивных нарушений и динамика биоэлектрической активности мозга у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда. Российский кардиологический журнал. 2014; (8): 57–62.
41. Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Mamontova A.S., Syrova I.D., Maleva O.V., Barbarash O.L. Structure of cognitive impairments and dynamics of brain bioelectric activity in patients after direct myocardial revascularization. Russian Journal of Cardiology. 2014; (8): 57–62. (In Russ.).
42. Moretti D. V. Theta and alpha EEG frequency interplay in subjects with mild cognitive impairment: evidence from EEG, MRI, and SPECT brain modifications. Front Aging Neurosci 2015; 207:31. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00031
43. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Диагностическое значение показателя электроэнцефалографии при ранней послеоперационной когнитивной дисфункции после коронарного шунтирования // Креативная кардиология. 2016. Т. 13. С. 220–230.
44. Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Diagnostic value of electroencephalography parameters in early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting // Creative cardiology. 2016. T. 13 (3) p. 220–230. (In Russ.).
45. Fink H.A., Hemmy L.S., MacDonald R., Carlyle M.H., Olson C.M., Dysken M.W., et al. Intermediate- and long-term cognitive outcomes after cardiovascular procedures in older adults: asystematic review. Ann. Intern. Med. 2015; 163 (2): 107–117. DOI: 10.7326/M142793

38. Куприянова Д.С., Тарасова И.В., Кухарева И.Н., И.Д. Сырова, А.С. Соснина, О.А. Трубникова, О.Л. Барбараш. Сравнение двух многозадачных подходов к когнитивному тренингу у пациентов после коронарного шунтирования по данным изменений тета-активности и sLORETA-анализа // Физиология человека. 2024. № 4. С. 22–31.
Kupriyanova D.S., Tarasova I.V., Kukhareva I.N., I.D. Syrova, A.S. Sosnina, O.A. Trubnikova, O.L. Barbarash. Comparison of two multitask approaches to cognitive training in patients after coronary artery bypass grafting based on theta activity changes and sLORETA analysis // Human Physiology. 2024. No. 4. pp. 22–31. [In Russ.].
39. Тарасова ИВ, Вольф НВ, Куприянова ДС, Трубникова ОА, Барбараш ОЛ. Изменения вызванной синхронизации/десинхронизации электрической активности коры мозга у кардиохирургических пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией // Ж. неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2021. Том 41.
Tarasova IV, Wolf NV, Kupriyanova DS, Trubnikova OA, Barbarash OL. Changes in evoked synchronization/desynchronization of electrical activity of the cerebral cortex in cardiac surgery patients with postoperative cognitive dysfunction // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021. Vol. 41. [In Russ.].

40. Habibi V., Habibi M.R., Habibi A., Emami Zeydi A. The protective effect of hypothermia on postoperative cognitive deficit may be attenuated by prolonged coronary artery bypass time: Meta-analysis and meta-regression. Adv Clin Exp Med. 2021; 29 (10): 1211–1219. DOI: 10.17219/acem/121920
41. Ding L., Chen D. X., Li Q. Effects of electroencephalography and regional cerebral oxygen saturation monitoring on perioperative neurocognitive disorders: a systematic review and meta-analysis. BMC Anesthesiol. 2021; 20 (1):254. DOI: 10.1186/s12871-020-01163-y
42. Reineke D., Winkler B., König T. et al. Minimized extracorporeal circulation does not impair cognitive brain function after coronary artery bypass grafting Interact Cardiovasc Thorac Surg 2015; 20 (1): 68–73. DOI: 10.1093/icvts/ivu341

Статья поступила / Received 30.03.2026
Получена после рецензирования / Revised 06.04.2026
Принята в печать / Accepted 06.04.2026

Сведения об авторе

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

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

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

About author

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

National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Кузнецова Е.И. Роль электроэнцефалографии в диагностике послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство с применением искусственного кровообращения. Актуальность для онкологии (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2026; (8): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-7-12>

For citation: Kuznetsova E.I. The role of electroencephalography in the diagnosis of postoperative cognitive disorders in patients who underwent cardiac surgery with the use of artificial circulation. Relevance for oncology (literature review). Medical alphabet. 2026; (8): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-7-12>



DOI: 10.33667/2078-5631-2026-8-12-18

Меланома кожи. Современные перспективы в комплексном лечении

А. И. Поньрко¹, П. В. Голубев², Е. С. Кузьмина³, В. М. Кузьмин¹, С. А. Голубева⁴

- ¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия
- ² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Обнинск, Россия
- ³ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия
- ⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Меланома кожи – крайне агрессивное злокачественное новообразование, для которого характерны высокая смертность и частые рецидивы. За последние годы произошли революционные изменения в лечении данного заболевания. Внедрение в клиническую практику таргетной терапии и иммунотерапии значительно изменило традиционно неблагоприятный прогноз для многих пациентов, включая больных с нерезектабельной опухолью. Однако, несмотря на имеющийся прогресс, ответ на существующую терапию наблюдается не во всех случаях. Вкпе с растущей заболеваемостью это подчеркивает потребность в разработке новых терапевтических подходов и дальнейших исследованиях, направленных на оценку их эффективности и безопасности. В данном обзоре обобщены долгосрочные результаты крупных исследований, уже оказавших влияние на клинические рекомендации, а также освещаются новые перспективные направления, которые могут изменить медицинскую практику в ближайшем будущем.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: меланома, иммунотерапия, таргетная терапия, пембролизумаб, ниволумаб, ипилимумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Skin melanoma. Modern perspectives in complex treatment

A. I. Ponyrko¹, P. V. Golubev², E. S. Kuzmina³, V. M. Kuzmin¹, S. A. Golubeva⁴

- ¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- ² A.F. Tsyba Medical Radiology Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center, Obninsk, Russia
- ³ S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia.
- ⁴ P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Moscow, Russia

SUMMARY

Melanoma of the skin is an extremely aggressive malignancy characterized by high mortality and frequent relapses. In recent years, revolutionary changes have occurred in the treatment of this disease. The introduction of targeted therapy and immunotherapy into clinical practice has significantly changed the traditionally unfavorable prognosis for many patients, including patients with unresectable tumors. However, despite the existing progress, the response to existing therapy is observed not in all cases. Together with the growing incidence, this emphasizes the need for the development of new therapeutic approaches and further studies aimed at assessing their efficacy and safety. This review summarizes the long-term results of large studies that have already influenced clinical guidelines and highlights new promising areas that may change medical practice in the near future.

KEYWORDS: melanoma, immunotherapy, targeted therapy, pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab.

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

Заболеваемость меланомой растет во всем мире на протяжении десятилетий [1]. Россия не является исключением, и, несмотря на то что структурно меланома составляет менее 5% от всех злокачественных новообразований кожи, на нее приходится более 80% смертей в данной группе [2, 3].

Добиться значительного улучшения прогноза для пациентов с локализованной и распространенной меланомой кожи получилось благодаря применению иммунотерапевтических и таргетных препаратов. [4, 5]. Но в то же время, добиться значимого ответа на терапию удастся далеко не у всех пациентов.

Для пациентов с метастатической меланомой кожи прогноз исторически считался неблагоприятным, однако появление ингибиторов контрольных иммунных точек значительно изменило ситуацию [6]. Предыдущие результаты рандомизированного исследования III фазы CheckMate-067 показали, что как совместное применение ниволумаба с ипилимумабом, так и монотерапия ниволумабом, обеспечивают длительный контроль над заболеванием у пациентов с нерезектабельной меланомой. В 2024 году были опубликованы окончательные результаты десятилетнего наблюдения.

В исследовании CheckMate-067, 945 пациентов с неоперабельной меланомой III или IV стадии были рандомизированы 1:1:1 в одну из групп: введение ниволумаба и ипилимумаба каждые 3 недели, затем ниволумаб каждые 2 недели; ниволумаб каждые 2 недели и плацебо; ипилимумаб раз в 3 недели и плацебо. Двумя основными конечными точками были выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. [7].

Период наблюдения составил 120 месяцев. Медиана общей выживаемости в группе ниволумаба и ипилимумаба составила 71,9 месяцев, в группе моно-ниволумаба 36,9 месяцев, а в группе ипилимумаба 19,9 месяцев.

Опухоль-специфическая выживаемость в течение 10 лет составила 52% при применении ниволумаба и ипилимумаба, 44% при применении ниволумаба и 23% при применении ипилимумаба.

Среди всех пациентов, прошедших рандомизацию, наиболее распространенным местом первого прогрессирования заболевания были лимфатические узлы. Центральная нервная система стала местом первого прогрессирования заболевания у 5% пациентов

в группе ниволумаба в сочетании с ипилимумабом, у 6% в группе ниволумаба и у 9% в группе ипилимумаба.

Общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования в группе ниволумаба в сочетании с ипилимумабом и в группе ниволумаба были выше, чем в группе ипилимумаба, во всех подгруппах, стратифицированных по статусу мутации BRAF и экспрессии PD-L1.

При оценке данных на срезе в 3 года общая выживаемость составила 86% в группе ниволумаба и ипилимумаба, 85% при в группе ниволумаба и 79% ипилимумаба (рис. 1А), а опухоль-специфическая выживаемость – 96%, 97% и 88% соответственно (рис. 1В).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что выживаемость без прогрессирования в течение 3 лет является в том числ и прогностическим маркером долгосрочной выживаемости у пациентов с распространенной меланомой. При этом авторы статьи отмечают, что даже при применении комбинированной терапии примерно 40% пациентов не достигают выраженного ответа на лечение. В связи с этим, высказывается предположение, что тройная терапия с применением препаратов против CTLA-4, PD-1 и LAG-3 может быть более эффективной, о чем свидетельствуют результаты исследования RELATIVITY-048. [8]

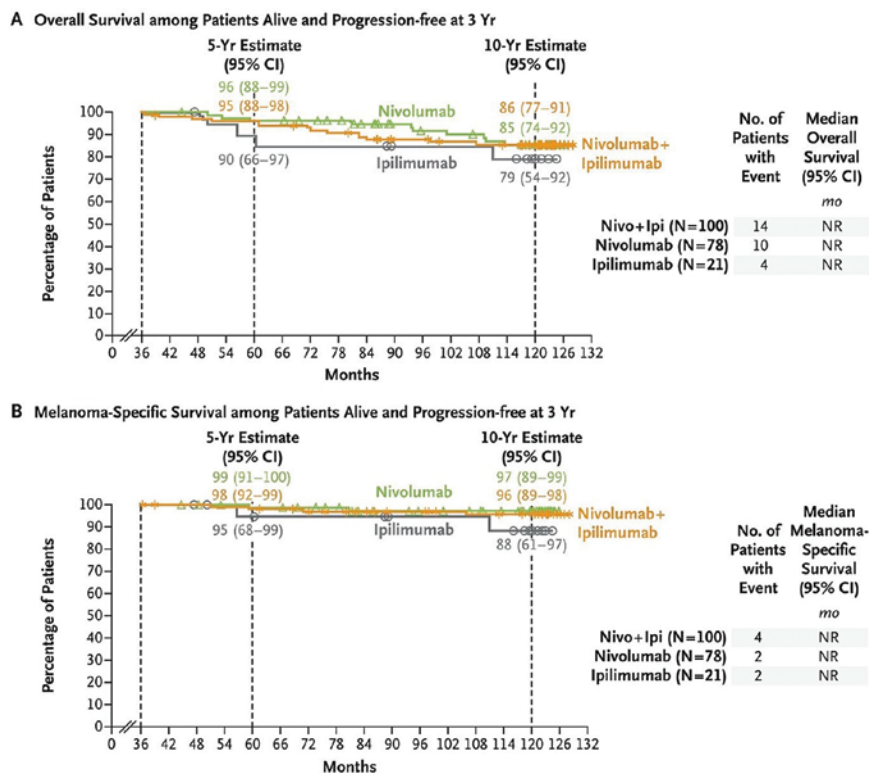


Рисунок 1. А – общая выживаемость среди пациентов, не имевших прогрессирования в течение трех лет; В – опухоль-специфическая выживаемость среди пациентов, не имевших прогрессирования в течение трех лет

RELATIVITY-048 – нерандомизированное исследование I/II фазы, в котором оцениваются тройные схемы терапии для пациентов с некоторыми солидными опухолями. В 2024 году был опубликован анализ применения ниволумаба, релатлимаба и ипилимумаба в группе пациентов с прогрессирующей меланомой.

Пациенты получали тройную комбинацию до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Конечные точки исследования включали общую выживаемость, безопасность и частоту объективных ответов. Всего было пролечено 46 человек. Медиана наблюдения составила 49,4 месяца.

При применении тройной комбинации общая выживаемость составила 58,7%, 48-месячная выживаемость без прогрессирования – 71,7%. Нежелательные явления любой степени тяжести и 3-й или 4-й степени тяжести, связанные с лечением, наблюдались у 44 пациентов (95,7%) и 18 пациентов (39,1%) соответственно. Нежелательные явления любой степени тяжести привели к прекращению лечения у 19 пациентов (41,3%).

В заключении авторы отмечают полученные результаты многообещающими, однако с учетом небольшого размера выборки необходимы более масштабные исследования. [9, 10]

Наиболее грозным местом метастазирования меланомы является метастазы в головной мозг, которое развивается более чем у 50% пациентов.[11]

Изучению возможности иммунотерапии для пациентов с метастатическим поражением ЦНС посвящено исследование II фазы ABC. В 2025 году опубликованы результаты 7-летнего наблюдения.

В ходе исследования пациенты без симптомов, не проходившие ранее терапию, направленную на головной мозг, были случайным образом распределены в группу А (введение ипилимумаба и ниволумаба каждые 3 недели, затем ниволумаб 2 недели) или в группу В (введение ниволумаба каждые 2 недели). Пациенты с предшествующей терапией, направленной на головной мозг, неврологическими симптомами или лептоменингеальным заболеванием были отнесены к когорте С (введение ниволумаба каждые 2 недели), всего 76 пациентов. Конечные точки включали выживаемость без внутричерепного прогрессирования и общую выживаемость.

7-летняя выживаемость без внутричерепного прогрессирования составила 42% в когорте А, 15% в когорте В и 6% в когорте С. 7-летняя общая выживаемость составила 48% в когорте А, 26% в когорте В и 13% в когорте С. [12]

Таким образом, терапия ниволумабом и ипилимумабом сохраняет эффективность как минимум в течение 7 лет у пациентов с активными бессимптомными метастазами в головном мозге. Авторы считают, что применение ипилимумаба в сочетании с ниволумабом должно стать стандартом лечения данных пациентов.

Влияние порядка лечения ингибиторами контрольных точек и ингибиторами BRAF/MEK на развитие метастазов в головном мозге у пациентов с метастатической неоперабельной меланомой с мутацией BRAF изучалось в исследовании II фазы SECOMBIT, на данный момент опубликованы данные общей выживаемости и выживаемости без метастазов в головном мозге спустя 5 лет.

В данном исследовании пациенты без метастазов в головном мозге получали ингибиторы BRAF/MEK энкорафениб и биниметиниб до тех пор, пока у них не прогрессировало заболевание, а затем ингибиторы иммунных контрольных точек ипилимумаб и ниволумаб (группа А), или лечение ипилимумабом и ниволумабом до тех пор, пока у них не прогрессировало заболевание, а затем энкорафениб и биниметиниб (группа В), или лечение энкорафенибом и биниметинибом в течение 8 недель с последующей терапией ипилимумабом и ниволумабом до прогрессирования заболевания с последующим повторным лечением энкорафенибом и биниметинибом (группа С). Всего 69 пациентов в группе А, 71 в группе В и 69 в группе С.

Метастазы в головном мозге были обнаружены у 33,3% пациентов в группе А, у 5,5% в группе В и у 9 13,0% в группе С. Среднее время до обнаружения метастазов в головном мозге составило 14 месяцев. Показатели 2-летней выживаемости после обнаружения метастазов в головном мозге составили 9%, 27% и 33% соответственно.

Общая 60-месячная выживаемость составила 45% в группе А, 52% в группе В и 57% в группе С, 60-месячная выживаемость без прогрессирования составила 27%, 50% и 50% соответственно.

Нежелательные явления привели к прекращению лечения у 12 пациентов из группы А, 10 пациентов из группы В и 11 пациентов из группы С.

Авторы делают вывод, что третья стратегия также дает преимущество для профилактики метастазирования в головной мозг, подчеркивается, что результаты SECOMBIT подтверждаются результатами исследования DREAMseq. [13, 14]

Крупное многоцентровое исследование III фазы, результаты которого были дополнены в 2024 году – COLUMBUS. В ходе исследования 577 пациентов с неоперабельной BRAF-положительной меланомой, были рандомизированы 1:1:1 в группы энкорафениба и биниметиниба, вемурафениба или энкорафениба. Был проведен анализ по таким показателям, как выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, общая частота ответа и безопасность.

Показатели 7-летней выживаемости без прогрессирования составили 21,2% при применении энкорафениба в сочетании с биниметинибом, 6,4% при применении вемурафениба и 15,8% при монотерапии энкорафенибом (рис. 2А). 7-летняя общая выживаемость 27,4% при применении энкорафениба в сочетании с биниметинибом, 18,2% при применении вемурафениба и 31,7% при монотерапии энкорафенибом (рис. 2В).

К факторам, связанным с длительным ответом, относились нормальный уровень ЛДГ и менее 3 пораженных органов на момент начала лечения.

Результаты в отношении безопасности соответствовали известному профилю переносимости энкорафениба и биниметиниба. Нежелательные явления 3-й и 4-й степени тяжести наблюдались у 70,3% пациентов в группе, принимавшей энкорафениб и биниметиниб, у 65,6% пациентов в группе, принимавшей вемурафениб, и у 70,3% пациентов в группе, принимавшей только энкорафениб. Побочные эффекты, которые проявились в течение 7 лет, включали артралгию, дисфункцию левого желудочка, серозную ретинопатию, тошноту, диарею и сыпь.

Таким образом, обновленные результаты показывают более длительную выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость при применении энкорафениба в сочетании с биниметинибом и монотерапии энкорафенибом по сравнению с вемурафенибом. [15]

Авторы исследования STARBOARD предполагают, что комбинации BRAF/MEK ингибиторов с ингибиторами контрольных точек могут дополнительно улучшить результаты лечения, как это было показано в исследованиях IMspire150, COMBI-i и Keynote-022. [16–18]

В ходе исследования STARBOARD была проведена оценка безопасности для определения рекомендуемой дозы III фазы для энкорафениба в сочетании с биниметинибом и пембролизумабом. В ходе исследования пациенты с нелеченой, неоперабельной меланомой с мутацией BRAF получали биниметиниб по 45 мг два раза в день и пембролизумаб по 200 мг каждые 3 недели, а также энкорафениб по 450 мг один раз в день (COMBO450 и пембролизумаб) или 300 мг один раз в день (COMBO300 и пембролизумаб). Основной конечной точкой было количество случаев

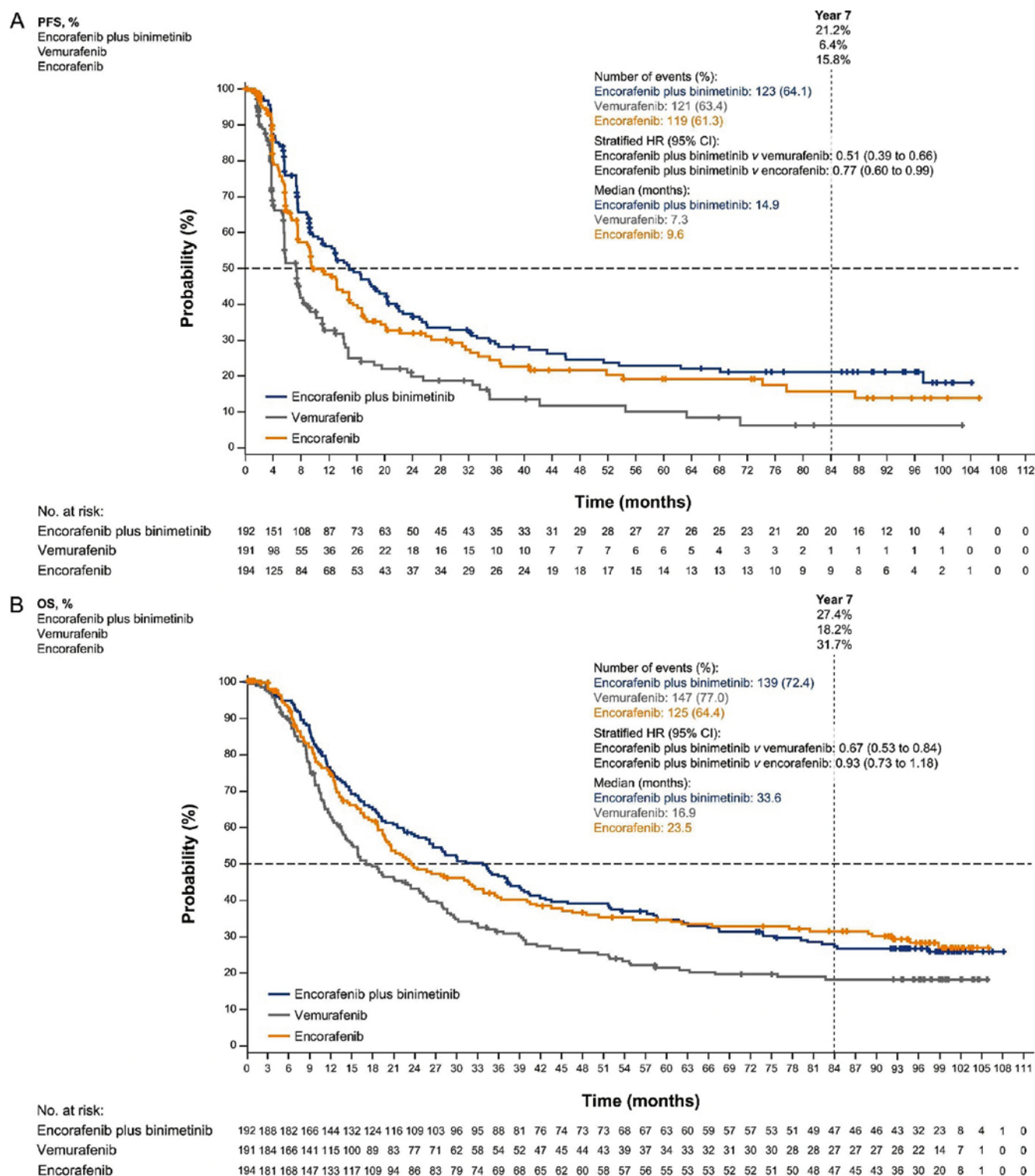


Рисунок 2. А – выживаемость без прогрессирования спустя 7 лет; В – общая выживаемость спустя 7 лет

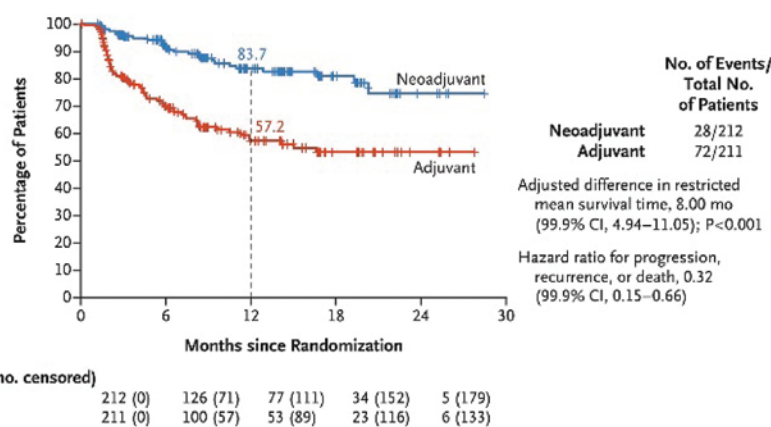


Рисунок 3. Выживаемость без событий

токсичности, ограничивающей дозу. Вторичные конечные точки включали безопасность, объективный ответ, время до наступления ответа и продолжительность ответа.

Продолжительность наблюдения составила 19,4 месяца. Двадцать пациентов получали COMBO450 и пембролизумаб, а 17 – COMBO300 и пембролизумаб.

У 100% пациентов в группе COMBO450 и пембролизумаба и у 94,1% пациентов в группе COMBO300 и пембролизумаба наблюдались нежелательные явления, связанные с лечением. Нежелательные явления 3 и 4 степени наблюдались у 60% и 64,7% пациентов соответственно. В группах COMBO450 и пембролизумаба и COMBO300 и пембролизумаба доля пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения, составила 25,0% и 23,5% для энкорафениба, 30,0% и 23,5% для биниметиниба и 35,0% и 17,6% для пембролизумаба. Общая частота ответа составила 65,0% в группе COMBO450 и пембролизумаба и 47,1% в группе COMBO300 и пембролизумаба.

Авторы пришли к выводу, что тройная комбинация энкорафениба, биниметиниба и пембролизумаба была в целом переносимой, и в качестве рекомендуемой дозы для третьей фазы испытаний была выбрана комбинация COMBO450 и пембролизумаб. [19]

В лечении резектабельной меланомы кожи особый интерес представляют исследования возможностей неоадьювантной терапии. Одним из них является рандомизированное исследование III фазы NADINA.

423 пациента с резектабельной меланомой III стадии были рандомизированы на две группы: в неоадьювантной группе пациенты получали два цикла ипилимумаба и ниволумаба каждые 3 недели с последующей лимфодиссекцией, в адьювантной прошли лимфодиссекцию на нулевой неделе, после чего было проведено 12 циклов адьювантной терапии ниволумабом каждые 4 недели, с 6-й по 12-ю неделю. Пациенты из неоадьювантной группы с частичным ответом или отсутствием ответа получали адьювантную терапию. Основной конечной точкой была выживаемость без событий.

В неоадьювантной группе все пациенты начали системную терапию, 199 из 212 пациентов (93,9%) получили два запланированных цикла неоадьювантной терапии ипилимумабом в сочетании с ниволумабом. Хирургическое вмешательство было проведено 198 пациентам (93,4%) в неоадьювантной группе. В адьювантной группе

было проведено 208 резекций лимфатических узлов. Из 78 пациентов неоадьювантной группы, которым была назначена адьювантная терапия из-за отсутствия значительного патологического ответа, 65 (83,3%) начали системное адьювантное лечение. В группе адьювантной терапии 170 из 208 пациентов (81,7%) начали лечение ниволумабом.

На момент сбора данных медиана продолжительности наблюдения составила 10,6 месяцев в неоадьювантной группе и 9,9 месяцев в адьювантной группе. В общей сложности произошло 100 событий, из которых 28 произошли

в неоадьювантной группе и 72 – в адьювантной. Выживаемость без прогрессирования заболевания была значительно выше в неоадьювантной группе, чем в адьювантной. Предполагаемая выживаемость без прогрессирования заболевания через 12 месяцев составила 83,7% и 57,2% соответственно (рис. 3).

Результаты в неоадьювантной группе соответствуют эффективности, выявленной в исследовании II фазы OpACIN-neo, где оценивалась неоадьювантная комбинация ипилимумаба и ниволумаба. [20]

Расчетная безрецидивная выживаемость через 12 месяцев среди пациентов с меланомой с мутацией BRAF составила 83,5% в группе неоадьювантов и 52,2% в группе адьювантов. Среди пациентов с меланомой BRAF дикого типа расчетная выживаемость без событий через 12 месяцев составила 83,9% в неоадьювантной группе и 62,4% в адьювантной группе.

По результатам централизованного анализа у 47,2% пациентов был достигнут полный патологический ответ, а у 11,8% – почти полный патологический ответ.

Нежелательные явления 3-й степени тяжести и выше, связанные с системным лечением, наблюдались у 29,7% пациентов в неоадьювантной группе и у 14,7% пациентов в адьювантной группе.

Таким образом, два цикла неоадьювантной терапии ипилимумабом в сочетании с ниволумабом обеспечили более длительную выживаемость без прогрессирования по сравнению с адьювантной терапией ниволумабом у пациентов с резектабельной меланомой III стадии, однако авторы отмечают, что этот промежуточный анализ отражает относительно короткий период времени и наблюдение будет продолжаться для оценки долгосрочной выживаемости без рецидивов и общей выживаемости. [21]

Добиться улучшения показателей ответа и выживаемости для пациентов с резектабельной меланомой III стадии с мутацией BRAF V600 с помощью добавления к неоадьювантной терапии пембролизумабом таргетных препаратов дабрафениба и траметиниба попытались авторы исследования II фазы NeoTrio.

60 пациентов были рандомизированы на три группы 1:1:1 для лечения неоадьювантной терапией пембролизумабом, последовательной терапией (1 неделя дабрафениб в сочетании с траметинибом, затем пембролизумаб) или

одновременной тройной терапией (пембролизумаб в сочетании с дабрафенибом и траметинибом). Первичная конечная точка – частота патологического ответа. Ключевые вторичные конечные точки – рентгенологический ответ, выживаемость без рецидива, общая выживаемость и безопасность. Полный или частичный ответ по критериям RECIST 1.1 наблюдался у 30% пациентов, получавших пембролизумаб, у 50% пациентов, получавших последовательное лечение, и у 70% пациентов, получавших одновременное лечение.

Показатели бессобытийной выживаемости через 12 и 24 месяца составили 80% и 60% при лечении только пембролизумабом, 80% и 80% при последовательном лечении и 80% и 71% при одновременном лечении (рис. 4а). Показатели выживаемости без прогрессирования через 12 и 24 месяца составили 89% и 66%, 80% и 80%, 84% и 75% соответственно (рис. 4б). Общая выживаемость за 12 месяцев составила 94% при монотерапии пембролизумабом, 95% при последовательной терапии и 95% при одновременной терапии, за 24 месяца – 76%, 89% и 95% соответственно (рис. 4с).

Нежелательные явления любой степени тяжести наблюдались у 85% пациентов, получавших монотерапию пембролизумабом, у 95% пациентов, получавших последовательную терапию, и у 100% пациентов, получавших одновременную терапию. Побочные эффекты 3-й и 4-й степени тяжести наблюдались у 5%, 25% и 55% пациентов соответственно. У 19 пациентов в группе одновременной и у 3 в группе последовательной терапии лечение было прервано из-за нежелательных явлений, лечение неоадьювантным пембролизумабом не прерывалось.

Таким образом одновременная терапия оказалась наиболее токсичной. Авторы заключают, что таргетную терапию не следует добавлять к неоадьювантной терапии ингибиторами контрольных точек для пациентов, подверженных риску более высокой токсичности, а также отмечают необходимость долгосрочного наблюдения для определения длительности ответа. [22]

Эффективность адьювантной терапии для пациентов с резецированной меланомой IIВ или ПС стадии была ранее продемонстрирована в исследовании III фазы KEYNOTE-716 [23]. В 2024 году было сообщено о результатах окончательного анализа выживаемости без отдаленных метастазов (DMFS).

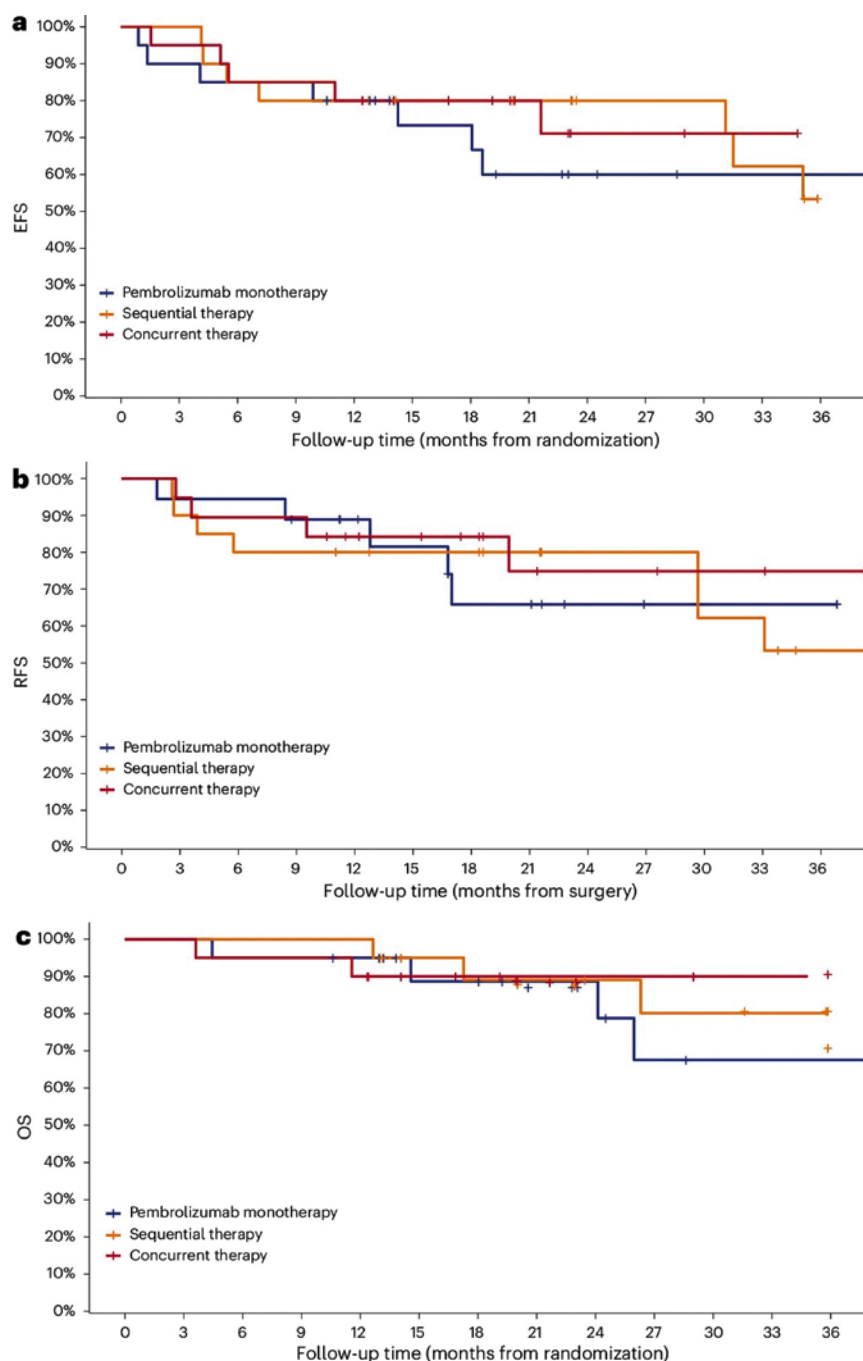


Рисунок 4. а – выживаемость без событий; б – выживаемость без рецидива; с – общая выживаемость

В ходе исследования 976 пациентов были распределены 1:1 в группы, получавшие пембролизумаб или плацебо внутривенно один раз в 3 недели в течение 17 циклов или до рецидива заболевания, неприемлемой токсичности или отзыва согласия.

Медиана DMFS не была достигнута ни в одной из групп. Предполагаемый показатель DMFS за 36 месяцев – 84,4% для пембролизумаба и 74,7% для плацебо. У пациентов с заболеванием IIВ стадии медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута в обеих группах, а 36-месячная выживаемость без прогрессирования составила 86,7% для пембролизумаба и 78,9% для плацебо. У пациентов с заболеванием на стадии ПС медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута

в обеих группах, а 36-месячная выживаемость без прогрессирования составила 80,9% для пембролизумаба и 68,1% для плацебо.

Побочные эффекты, связанные с лечением, наблюдались у 82,6% пациентов в группе пембролизумаба и у 63,6% пациентов в группе плацебо, они привели к прекращению лечения у 15,9% и 2,5% пациентов соответственно.

Итак, по мнению авторов, в заключительном анализе DMFS KEYNOTE-716 пембролизумаб продолжал демонстрировать клинически значимую пользу и безопасность по сравнению с плацебо для пациентов с резецированной меланомой IIВ и IIC стадии. [24]

Заключение

Поиск новых стратегий лечения меланомы кожи остается актуальным направлением клинических исследований. В терапии данного заболевания были достигнуты значительные успехи за последнее десятилетие, однако продолжают появляться работы, результаты которых представляют большой интерес для врачей, так как в перспективе могут оказать влияние на медицинскую практику.

Список литературы / References

1. Sun Y, Shen Y, Liu Q, et al. Global trends in melanoma burden: A comprehensive analysis from the Global Burden of Disease Study, 1990–2021. *J Am Acad Dermatol*. 2025; 92 (1): 100–107. DOI: 10.1016/j.jaad.2024.09.035 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39343306/>
2. Каприн А.Д. и др. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). 2024 <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>
3. Каприн А.Д., Пузин С.Н. Статистика меланомы в России и странах Европы // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2020. Т. 23. № 1. С. 44–52. (In Russ.). DOI: 10.17816/MSER.34259 <https://cyberleninka.ru/article/n/statistika-melanomy-v-rossii-i-stranah-evropy/viewer>
4. Erkenova F.D., Puzin S.N. Melanoma statistics in Russia and Europe // Medical and social examination and rehabilitation. 2020. Vol. 23. No. 1. P. 44–52. DOI: 10.17816/MSER.34259 <https://cyberleninka.ru/article/n/statistika-melanomy-v-rossii-i-stranah-evropy/viewer>
5. Meierjohann S., Bertolotto C. Messing with cancer therapy: how the melanoma phenotype predicts checkpoint inhibitor response. *Sig Transduct Target Ther* 9, 76, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01785-5>
6. Andrea Boutros, Elena Croce, Marco Ferrari. The treatment of advanced melanoma: Current approaches and new challenges. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Volume 196, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104276>
7. Голубев П.В., Дешкина Т.И., Болотина Л.В., Кузьмина Е.С., Голубева С.А., Покатаев И.А., Галкин В.Н. Клинический пример эффективности ингибитора антиPD-1 (протиглимаб) при лечении метастатической меланомы. *Медицинский Совет*. 2024; (21): 140–145. <https://doi.org/10.21518/ms2024-515>
8. Golubev P.V., Deshkina T.I., Bolotina L.V., Kuzmina E.S., Golubeva S.A., Pokataev I.A., Galkin V.N. Clinical example of the efficacy of an antiPD-1 inhibitor (protiglimab) in the treatment of metastatic melanoma. *Medical Council*. 2024; (21): 140–145. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2024-515>
9. Stephen Hodi et al. Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. *JCO* 40, 9522–9522, 2022. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9522 https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9522

10. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2025; 392 (1): 11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa2407417 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2407417>
11. Paolo Antonio Ascierto et al. Efficacy and safety of triple/ nivolumab, relatlimab, and ipilimumab (NIVO + RELA + IPI) in advanced melanoma: Results from RELATIVITY-048. *JCO* 42, 9504–9504, 2024. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.9504 https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.9504
12. Schadendorf, Dirk et al. Prognostic value of patient-reported outcomes in advanced or metastatic melanoma patients treated with immunotherapy: Findings from the CheckMate-067 study. *European Journal of Cancer*, Volume 213, 115099, 2024. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.115099 [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(24\)01706-4/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(24)01706-4/fulltext)
13. Vosoughi, E., Lee, J.M., Miller, J.R. et al. Survival and clinical outcomes of patients with melanoma brain metastasis in the era of checkpoint inhibitors and targeted therapies. *BMC Cancer* 18, 490, 2018. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4374-x> <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4374-x>
14. Long GV, Atkinson V, Lo SN, et al. Ipilimumab plus nivolumab versus nivolumab alone in patients with melanoma brain metastases (ABC): 7-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2025; 26 (3): 320–330. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00735-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39978375/>
15. Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, et al. Sequencing of Checkpoint or BRAF/MEK Inhibitors on Brain Metastases in Melanoma. *NEJM Evid*. 2024; 3 (10): EVID002400087. DOI: 10.1056/EVID002400087 <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVID002400087>
16. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023; 41 (2): 186–197. DOI: 10.1200/JCO.22.01763 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36166727/>
17. Schadendorf D, Dummer R, Flaherty KT, et al. COLUMBUS 7-year update: A randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600E/K-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2024; 204: 114073. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114073 [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(24\)00729-9/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(24)00729-9/fulltext)
18. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF^{V600} mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2020 Aug 15; 396 (10249): 466. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31721-9]. *Lancet*. 2020; 395 (10240): 1835–1844. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30934-X <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534646/>
19. Dummer R, Long GV, Robert C, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Spilartizumab Plus Dabrafenib and Trametinib for BRAF V600-Mutant Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022; 40 (13): 1428–1438. DOI: 10.1200/JCO.21.01601 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35030011/>
20. 18–Ascierto PA, Ferrucci PF, Fisher R, et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma. *Nat Med*. 2019; 25 (6): 941–946. DOI: 10.1038/s41591-019-0448-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31171878/>
21. Dudnichenko O, Penkov K, McKean M, et al. First-line encorafenib plus binimetinib and pembrolizumab for advanced BRAF V600-mutant melanoma: Safety lead-in results from the randomized phase III STARBOARD study. *Eur J Cancer*. 2024; 213: 115070. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.115070 [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(24\)01201-2/fulltext#supplementary-material](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(24)01201-2/fulltext#supplementary-material)
22. Versluis JM, Menzies AM, Sikorska K, et al. Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials. *Ann Oncol*. 2023; 34 (4): 420–430. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.01.004 [https://www.annalsofncology.org/article/S0959-8049\(23\)00035-2/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0959-8049(23)00035-2/fulltext)
23. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, et al. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2024; 391 (18): 1696–1708. DOI: 10.1056/NEJMoa2402604 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2402604>
24. Long G.V., Carino, M.S., Au-Yeung, G. et al. Neoadjuvant pembrolizumab, dabrafenib and trametinib in BRAF^{V600}-mutant resectable melanoma: the randomized phase 2 NeoTrio trial. *Nat Med* 30, 2540–2548 2024. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03077-5> <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03077-5#Sec2>
25. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022; 399 (10336): 1718–1729. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35367007/>
26. Luke JJ, Ascierto PA, Khattak MA, et al. Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study. *J Clin Oncol*. 2024; 42 (14): 1619–1624. DOI: 10.1200/JCO.23.02355 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38452313/>

Статья поступила / Received 21.07.2025
Получена после рецензирования / Revised 13/10.2025
Принята в печать / Accepted 21.11.2025

Сведения об авторах

Поньрко Арина Игоревна, студентка¹. ORCID: 0009-0009-7820-9801
Голубев Павел Вячеславович, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии². ORCID: 0000-0003-3532-6476
Кузьмина Евгения Сергеевна, к.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением № 2 Онкологического центра № 13. ORCID: 0009-0007-2856-5176
Кузьмин Владислав Максимович, студент¹. ORCID: 0009-0000-9658-3586
Голубева Софья Артемовна, врач-онколог отделения комбинированных методов лечения № 14. ORCID: 0000-0002-0633-1738

- ¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия
- ² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Обнинск, Россия
- ³ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия
- ⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва, Россия

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

About authors

Ponyrko Arina I., student¹. ORCID: 0009-0009-7820-9801
Golubev Pavel V., PhD Med Sci, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy². ORCID: 0000-0003-3532-6476
Kuzmina Evgeniya S., PhD Med Sci, head of Chemotherapy Dept No. 2 of Oncology Center No. 13. ORCID: 0009-0007-2856-5176
Kuzmin Vladislav M., student¹. ORCID: 0009-0000-9658-3586
Golubeva Sofia A., oncologist at Dept of Combined Treatment Methods No. 14. ORCID: 0000-0002-0633-1738

- ¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
- ² A.F. Tsyba Medical Radiology Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center, Obninsk, Russia
- ³ S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia.
- ⁴ P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Поньрко А.И., Голубев П.В., Кузьмина Е.С., Кузьмин В.М., Голубева С.А. Меланома кожи. Современные перспективы в комплексном лечении. *Медицинский алфавит*. 2026; (8): 12–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-12-18>

For citation: Ponyrko A.I., Golubev P.V., Kuzmina E.S., Kuzmin V.M., Golubeva S.A. Skin melanoma. Modern perspectives in complex treatment. *Medical alphabet*. 2026; (8): 12–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-12-18>



Оценка радикальности удаления опухолей головного мозга с применением интраоперационного ультразвукового исследования

Ю. Ю. Дыщиров, Л. А. Митина, О. Н. Кирсанова, С. О. Степанов, А. М. Зайцев

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

РЕЗЮМЕ

Одной из ключевых задач в нейрохирургии опухолей головного мозга является достижение максимально радикальной резекции, что напрямую влияет на прогноз пациента. Традиционные методы интраоперационного контроля имеют ограничения, в связи с чем актуальным является внедрение современных технологий визуализации, таких как интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ).

Цель исследования: изучить возможности интраоперационного УЗИ при доброкачественных и злокачественных глиомах с применением современных методик

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 58 пациентов, оперированных в период с января 2023 по сентябрь 2024 гг. Всем пациентам после удаления основного объема опухоли проводилось повторное ИОУЗИ в В-режиме и с контрастным усилением для выявления остаточной опухолевой ткани.

Результаты. Повторное интраоперационное УЗИ-сканирование позволило идентифицировать остаточные опухолевые очаги минимальным размером до 4 мм у 7 (12,07%) из 58 пациентов, что привело к возобновлению резекции и достижению тотальной или субтотальной циторедукции в 100% случаев. Метод обеспечил визуализацию границ опухоли, дифференциацию от перифокального отека и критических анатомических структур, а также позволил контролировать развитие интраоперационных осложнений.

Заключение. Интраоперационное ультразвуковое исследование является высокоинформативным, экономичным и безопасным методом, который повышает радикальность нейрохирургических вмешательств за счет точного интраоперационного контроля и может быть рекомендован к широкому внедрению в клиническую практику.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: интраоперативное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ), опухоли головного мозга, радикальность резекции, метастазы в головной мозг, интраоперационная диагностика

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessing the completeness of brain tumor resection using intraoperative ultrasound

Yu. Yu. Dyshirov, L. A. Mitina, O. N. Kirsanova, S. O. Stepanov, A. M. Zaitsev

P. A. Herzen Moscow Cancer Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Moscow, Russia

SUMMARY

One of the key tasks in brain tumor neurosurgery is achieving maximum radical resection, which directly impacts patient prognosis. Traditional methods of intraoperative control have limitations, making the implementation of modern imaging technologies, such as intraoperative ultrasound (IOUS), highly relevant.

Objective. To study the capabilities of intraoperative ultrasound in benign and malignant gliomas using modern techniques.

Materials and methods. A prospective study included 58 patients operated on between January 2023 and September 2024. All patients underwent repeat IOUS in B-mode and with contrast enhancement after the main tumor volume was removed to detect residual tumor tissue.

Results. Repeat intraoperative ultrasound scanning allowed identification of residual tumor foci with a minimal size of up to 4 mm in 7 (12.07%) of 58 patients, leading to renewed resection and achievement of total or subtotal cytoreduction in 100% of cases. The method provided visualization of tumor boundaries, differentiation from perifocal edema and critical anatomical structures, and also enabled monitoring for the development of intraoperative complications.

Conclusion. Intraoperative ultrasound is a highly informative, cost-effective, and safe method that increases the radicality of neurosurgical interventions through precise intraoperative control and can be recommended for widespread implementation in clinical practice.

KEYWORDS: intraoperative ultrasound (IOUS), brain tumors, radical resection, brain metastases, intraoperative diagnosis.

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

Актуальность

Хирургическое лечение опухолей головного мозга представляет собой сложную задачу, требующую высокой точности и максимальной безопасности. Целью лечения опухолей, в том числе и в нейроонкологии, является максимально полное удаление патологических тканей при минимальном повреждении окружающих функционально значимых структур. Максимально безопасная резекция опухоли считается золотым стандартом в нейрохирургии. Для достижения оптимальных

результатов хирургического лечения необходима точная визуализация опухоли и окружающих структур как до, так и во время операции. Предоперационная диагностика, включающая магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную томографию (КТ), предоставляет детальную информацию о локализации опухоли, ее размерах и отношении к окружающим структурам. Однако в процессе операции анатомические ориентиры могут смещаться вследствие тракции мозга, дренирования



Рисунок 1. УЗ-аппарат фирмы Mindrieu



цереброспинальной жидкости и удаления опухолевой ткани, что делает предоперационные изображения менее надежными. Это явление, известное как «смещение мозга» (*brain shift*), может значительно затруднить точную интраоперационную ориентацию.

В этой ситуации интраоперационные структурные методы навигации приобретают особую ценность, обеспечивая актуальную информацию о текущем состоянии операционного поля.

Если первое интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) было проведено в 1982 г., с появлением других методов интраоперационной навигации в нейрохирургии не заняло должного места из-за малой эффективности. В настоящее время ИОУЗИ переживает своеобразный ренессанс в нейрохирургии благодаря внедрению новых методов обработки изображений. Эти технологические достижения позволяют преодолеть многие ограничения метода и расширить его клиническое применение.

Интраоперационное УЗИ головного мозга имеет ряд особенностей по сравнению с обычным УЗИ. При ИОУЗИ датчик размещается непосредственно на поверхности мозга или твердой мозговой оболочке после трепанации черепа. При этом операционное поле ограничено размерами трепанационного отверстия, что может затруднять манипуляции датчиком. Присутствие воздуха, крови, ирригационных растворов и хирургических инструментов (гемостатик, корковые электроды, ватники) в операционном поле может создавать артефакты, затрудняющие интерпретацию изображений. Наша практика показала, что в нейрохирургии возможно использование различных методик интраоперационной ультразвуковой навигации. Наиболее часто используется обычный В-режим, который обеспечивает уточнение локализации опухоли и определение оптимальной траектории доступа, оценку границ опухоли и степени ее инвазии в окружающие ткани. В В-режиме хорошо дифференцируются кистозные образования, идентифицируются

желудочковая система мозга, границы извилин, долей, цистерны, серп и намет мозжечка. Режим ЦДК позволяет оценить возможную связь опухоли с сосудами. Исследования зарубежных авторов подтверждают эффективность интраоперационного УЗИ в нейрохирургии. Например, в работе Kaberia и соавт. было показано, что использование УЗИ во время резекции глиом значительно увеличивает степень удаления опухоли и снижает количество остаточных опухолевых клеток [1]. Wei и соавт. в своем исследовании установили, что применение УЗИ позволяет повысить точность определения границ опухоли на 30 % по сравнению с традиционными методами визуализации [2].

Кроме того, мета-анализ, проведенный в 2021 году, показал, что использование интраоперационного УЗИ связано с уменьшением времени операции и снижением уровня послеоперационных осложнений, таких как инфекции и неврологические дефициты [3].

Цель исследования: изучить возможности интраоперационного УЗИ при доброкачественных и злокачественных глиомах с применением современных методик.

Пациенты и методы

Оборудование и режимы сканирования

Исследование проводилось на аппарате EpiQ 5 фирмы Philips и аппарате Consona N8 фирмы Mindrieu (рис. 1). На аппарате использовались режимы: В-режим, виртуальное конвексное сканирование расширяющее поле обзора, импульсно-волновой доплер PW, цветовой доплеровское картирование (ЦДК).

Для ультразвукового исследования применялись следующие датчики:

- мультисекторный линейный датчик с частотой сканирования 3–10 МГц;
- широкополосный линейный ультразвуковой (УЗ) датчик с активной матричной решеткой и частотой сканирования 4,9–14 МГц;
- широкополосный конвексный УЗ-датчик 4С с активной матричной решеткой и частотой сканирования 1,4–5 МГц;
- микроконвексный широкополосный внутримолостной УЗ-датчик GE E 8С с частотой сканирования 4–11 МГц.

В группе с опухолевыми изменениями, ставшей объектом детального анализа, было 58 пациентов (42 мужчины и 16 женщин). Медиана возраста данной группы составила 57 лет.

Из общего числа пациентов с опухолевыми изменениями 28 случаев были представлены доброкачественными новообразованиями, а 30 случаев – злокачественными (табл. 1)

Всем пациентам на дооперационном этапе проводилось обследование, нейровизуализация включала КТ или МРТ головного мозга с контрастным усилением, по показаниям использовалось также ПЭТ-КТ с аминокислотами. Интраоперационное ультразвуковое исследование выполнялось как в В-режиме, а у 35 пациентов с использованием ультразвукового контрастного препарата Соновью, разрешенного к применению на территории Российской Федерации. (табл. 1)

Методика интраоперационного ультразвукового исследования

После выполнения трепанации черепа операционное поле тщательно подготавливалось, обеспечивая стерильные условия для использования ультразвукового датчика. Стерильный датчик (обычно линейный или микроконвексный), в зависимости от локализации и размеров опухоли) помещался непосредственно на поверхность головного мозга.

Интраоперационное УЗИ проводилось в несколько этапов.

Первичная оценка. После или до вскрытия твердой мозговой оболочки выполнялось первичное сканирование для подтверждения локализации опухоли, оценки ее размеров, глубины залегания, взаимоотношений с критическими анатомическими структурами (сосудами, функционально значимыми областями).

Навигация во время резекции. Ультразвуковое исследование использовалось в режиме реального времени для навигации в ходе удаления опухоли. Это позволяло отслеживать границы новообразования, контролировать объем резекции, идентифицировать остаточные фрагменты опухоли, а также своевременно выявлять осложнения, такие как внутричерепные кровоизлияния. Контрастное усиление: у 35 пациентов дополнительно применялось ультразвуковое контрастное исследование с препаратом Соновью. Контраст вводился внутривенно, и его динамика внутри опухоли и окружающих тканей оценивалась для более точной демаркации границ опухоли, выявления ее васкуляризации и обнаружения мелких остаточных очагов после основной части резекции (рис. 2). Оценка усиления осуществлялась в режиме ЦДК и с использованием специфических режимов для контрастного ультразвука (например, контрастный гармонический режим).

Послеоперационная оценка. По завершении основной стадии резекции проводилось контрольное УЗИ для оценки полноты удаления опухоли, отсутствия или наличия остаточной опухолевой ткани, а также для исключения послеоперационных осложнений (например, гематом).

Интеграция с нейронавигацией. УЗ-изображения могли быть совмещены с данными предоперационной МРТ/КТ в нейронавигационной системе для более точной ориентации.

Анализ данных. Полученные ультразвуковые изображения и доплерографические данные (включая параметры кровотока) сохранялись для последующего анализа и сопоставления с гистологическими заключениями и результатами послеоперационной нейровизуализации.

Таблица 1
Характеристика группы пациентов

Параметр	Значение
Всего пациентов	58
Мужчины	42 (72,4%)
Женщины	16 (27,6%)
Возраст (медиана)	57 лет
Тип опухоли	
Доброкачественные	28 (48,3%)
Злокачественные	30 (51,7%)
Применение контраста	
Стандартное	20 (34,5%)
Дополнительное УЗИ (Соновью)	35 (60,3%)

Результаты исследования

Патологические образования, такие как опухоли, обычно имеют акустические свойства, отличные от нормальной мозговой ткани, что обеспечивает их визуализацию при УЗИ [4]. Степень эхогенности опухоли зависит от ее гистологического типа, наличия кист, некроза, кровоизлияний, кальцификатов и отека окружающих тканей. Ультразвук современными высокочастотными датчиками позволил получить изображения в реальном времени, что особенно полезно в ходе хирургического вмешательства.

При интраоперационном УЗИ четкие и ровные границы опухоли были выявлены у 35 пациентов (60,3 % случаев). Нечеткие и инфильтративные границы, затрудняющие точное определение объема поражения, наблюдались у 23 пациентов (39,7 % случаев), что совпадало с данными предоперационной МРТ и последующим гистологическим заключением. В группу с нечеткими границами распределились пациенты с метастазами в головной мозг опухолей различной первичной локализации – 2 пациента, глиальные опухоли, как высокой степени злокачественности (глиобластомы – астроцитомы G4–6 пациентов, анапластические астроцитомы – 2 пациента, низкой степени злокачественности G1–2–19

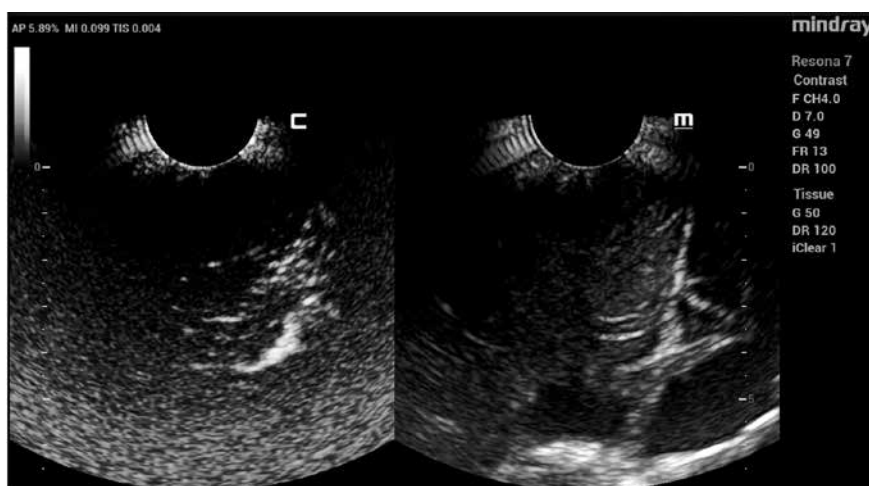


Рисунок 2. ИОУЗИ. В левой части изображения – с использованием контраста Соновью. В правой части – без контрастного усиления

Таблица 2
Качественная оценка при интраоперационном
УЗ-сканировании опухолей головного мозга

Тип опухоли	Плотность по УЗИ	Интенсивность сигнала по МРТ	Контрастное усиление
Менингиома	Высокая эхогенность	Средняя эхогенность	Умеренное эхогенность
Глиобластома	Низкая эхогенность	Высокая эхогенность	Высокое эхогенность
Глиома	Средняя эхогенность	Среднее эхогенность	Отсутствует
Хордома	Очень высокая эхогенность	Низкое эхогенность	Минимальное эхогенность

пациентов). Эти опухоли характеризовались склонностью к диффузному росту в окружающую ткань мозга. Инфильтративный характер роста опухоли затруднял определение ее границ при ультразвуковом исследовании и требовал расширения зоны резекции в соответствии с дооперационными данными (в основном, в пределах зоны инфильтрации по режиму T2 и Flair). Следует отметить, что аналогичные трудности визуализации границ, связанные с инфильтративным ростом и десмопластической реакцией, описываются в современных руководствах по нейровизуализации [5].

При глиобластомах с выраженным перифокальным отеком (21 пациент) или при опухолях, размеры которых превышают 3 см (3 пациента), прилежащие ткани были более гиперэхогенными. Это наблюдение позволяло более точно определить зону патологических изменений и объем резекции. Это особенно значимо при низкодифференцированных и инфильтративных опухолях, где традиционные методы визуализации по данным литературы [6] часто недооценивают распространенность процесса. Гиперэхогенность перифокальных тканей в таких случаях может служить дополнительным маркером зоны резекции, снижая риск неполного удаления патологического очага. Таким образом, гипозоногенная зона вокруг таких опухолей при ИОУЗИ соответствует зоне инфильтрации при режимах T2 и Flair на МРТ, позволяя проводить более полную резекцию опухоли в пределах функциональной доступности.

В В-режиме структура опухоли в группе доброкачественных глиом во всех случаях наблюдения (28 пациентов) была однородной. В группе глиобластом во всех случаях отмечалась гетерогенность структуры, более выражена в толще узла, что соответствует зоне некроза при МРТ и при гистологическом исследовании. Нами выявлена четкая корреляция между увеличением размера опухоли (например, более 3 см в наибольшем измерении) и степенью ее гетерогенности по данным ультразвукового исследования.

При введении контраста: в 35 случаях (60,3 % от общего числа опухолей) мы выявили в толще опухоли анэхогенные включения неправильной формы. Эти включения соответствовали некротическим и/или геморрагическим компонентам опухоли, что было подтверждено при последующем гистологическом исследовании и по размерам совпадало с данными дооперационного МРТ.

Сравнительная характеристика УЗ- и МРТ-картины различных опухолей головного мозга с учетом контрастного усиления

В группе доброкачественных опухолей было 3 пациента с менингиомой. Во всех случаях менингиомы при УЗИ визуализировались как гиперэхогенные, однородные образования с четкими, ровными контурами, имеющие экстрааксиальное расположение (исходящие из твердой мозговой оболочки). В В-режиме у одного пациента выявлялись кальцинаты в виде гиперэхогенных включений с акустической тенью, что совпадает с данными литературы [7]. При ЦДК в обоих случаях определялась выраженная, равномерная васкуляризация. По данным литературы при контрастном усилении УЗИ менингиомы демонстрируют быстрое и интенсивное, преимущественно гомогенное, усиление эхосигнала. На МРТ менингиомы обычно изо- или гипointенсивны на T1 и изо- или гиперинтенсивны на T2. Их характерной особенностью является выраженное, гомогенное накопление контрастного вещества, нередко сопровождающееся наличием «дурального хвоста» (утолщение твердой мозговой оболочки, также накапливающее контраст). Контур образования обычно четкие и ровные (табл. 2).

Метастазы

В нашем исследовании метастатическое поражение головного мозга было выявлено у 7 пациентов. Несмотря на малую группу, можно отметить вариабельность эхогенности метастазов при интраоперационном УЗИ. В 4 случаях метастазы были гипозоногенными, в одном случае – изозоногенной структуры с гиперэхогенным ободком, соответствующим отеку или псевдокапсуле, и в 2 случаях метастатические очаги были гиперэхогенными. Во всех 7 случаях метастатического поражения контуры были четкими, относительно ровными. Васкуляризация при ЦДК в 6 случаях из этой группы была скудной (от 1 до 2 сосудов в ультразвуковом срезе), в одном случае мтс поражения головного мозга опухоли почки – васкуляризация была умеренно выраженной (от 3 до 5 цветных локусов в одном ультразвуковом срезе). По данным литературы контрастное усиление при интраоперационном УЗИ нередко демонстрирует быстрое и интенсивное, иногда кольцевидное, повышение накопления контраста. На МРТ метастазы проявляют вариабельный сигнал, однако, как правило, хорошо отграничены от прилежащих тканей. Характерен выраженный перитуморальный отек. После введения контрастного препарата типично наблюдается кольцевидное или гомогенное усиление, часто в виде множественных очагов.

Глиобластомы (глиомы высокой степени злокачественности)

В группе глиобластом (глиомы высокой степени злокачественности) было 11 пациентов. При ультразвуковом исследовании в В-режиме данные образования часто визуализируются как гетерогенные структуры смешанной эхогенности с нечеткими, инфильтративными контурами, затрудняющими их дифференциацию от перитуморального отека мозговой ткани. Могут присутствовать анэхогенные участки некроза или гипозоногенные зоны кровоизлияний.

При цветовом доплеровском картировании (ЦДК) выявляется выраженная, хаотично ориентированная васкуляризация. Контрастное усиление при УЗИ (с использованием Соноvue) демонстрирует быстрое, зачастую неравномерное, интенсивное повышение эхосигнала по периферии узла, отражающее зоны активного опухолевого роста, тогда как центральные некротические области остаются анэхогенными. На МРТ глиобластомы характеризуются неоднородным сигналом (гипоинтенсивным на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивным на T2/FLAIR), сопровождающимся выраженным перитуморальным отеком. После внутривенного введения контрастного препарата типично выявляется кольцевидное или неравномерное накопление контраста с центральными неконтрастируемыми некротическими зонами. Контур опухоли часто неровный, инфильтративный, что препятствует их точной демаркации.

В группе астроцитом низкой степени злокачественности было 6 пациентов

При УЗИ глиомы низкой степени злокачественности могут быть изо- или гипоехогенными, демонстрируя, как правило, более однородную структуру по сравнению с высокозлокачественными глиомами. Их границы часто менее четкие, чем у доброкачественных образований, но более отчетливые по сравнению с глиобластомами, без выраженной инфильтрации. При ЦДК васкуляризация минимальна или отсутствует. Контрастное усиление при УЗИ обычно не выявляет значимого прироста эхосигнала или демонстрирует лишь очень слабое, равномерное усиление, что коррелирует с их низкой пролиферативной активностью. На МРТ данные опухоли обычно гипоинтенсивны на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивны на T2/FLAIR. Перитуморальный отек выражен минимально или отсутствует. После введения контраста накопление контрастного вещества, как правило, отсутствует либо проявляется очень слабым и диффузным усилением, что служит ключевым диагностическим признаком.

Комплексный анализ ультразвуковых данных в сочетании с предоперационными МРТ-изображениями обеспечивает более точную характеристику новообразований и оптимальное планирование хирургического вмешательства. Характеристики опухолей, определяемые при ультразвуковом исследовании (в В-режиме и с контрастным усилением) и магнитно-резонансной томографии

(с внутривенным контрастированием), демонстрируют как общие закономерности, так и специфические различия, критически важные для интраоперационной навигации.

Заключение

Современные системы интраоперационного УЗИ обеспечивают высокое разрешение и четкость изображений в большинстве случаев в В-режиме, что позволяет нейрохирургам точно определять границы опухоли, оптимизировать угол хирургической атаки, выбирать место энцефалотомии и избегать повреждения здоровых тканей [8, 9].

Интраоперационное УЗИ, особенно с использованием контрастных препаратов, позволяет в реальном времени дополнять и уточнять предоперационные МРТ-данные, предоставляя нейрохирургу критически важную информацию о точной локализации, границах, внутренней структуре и васкуляризации опухоли. Это способствует оптимизации стратегии резекции, повышению радикальности операции и минимизации рисков повреждения функционально значимых областей головного мозга.

Список литературы / References

1. Kaberia, P.M., Farhoud, A.H., Abbassy, M. et al. Ultrasound-assisted resection of insular gliomas. *Egypt J Neurosurg* 39, 29 (2024). <https://doi.org/10.1186/s41984-024-00290-9>
2. Wei R, Chen H, Cai Y, Chen J. Application of intraoperative ultrasound in the resection of high-grade gliomas. *Front Neurol*. 2023 Oct 26; 14:1240150. DOI: 10.3389/fneur.2023.1240150
3. Palavani LB, Ferreira MY, Borges PGLB, Bandeira L, da Silva Semione G, Almeida MV, Verly G, Polverini AD, Andreão FF, Camerotte R, Ferreira CC, Paiva W, Bertani R, Boockvar J. Ultrasound-Guided Resection of High-Grade Gliomas: A Single-Arm Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2024 Jun; 186:17–26. DOI: 10.1016/j.wneu.2024.03.033.
4. Robba C, Goffi A, Geeraerts T, Cardim D, Via G, Czosnyka M, Park S, Sarwal A, Padayachy L, Rasulo F, Citerio G. Brain ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical applications. A narrative review. *Intensive Care Med*. 2019 Jul; 45 (7): 913–927. DOI: 10.1007/s00134-019-05610-4.
5. Лихтерман Л.Б., Охлопков В.А., Рыжова М.В. и др. Принципы современной диагностики опухолей головного мозга. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (5): 6–16. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00229
6. Likhterman L. B., Okhlopov V. A., Ryzhova M. V., et al. Principles of modern diagnostics of brain tumors. *Clinical analysis in general medicine*. 2023; 4 (5): 6–16. [In Russ.]. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00229
7. Prada F, Del Bene M, Moiraghi A, Casali C, Legnani FG, Saladino A, Perin A, Veirano IG, Mattei L, Richetta C, Saini M, DiMeco F. From Grey Scale B-Mode to Elastography: Multimodal Ultrasound Imaging in Meningioma Surgery-Pictorial Essay and Literature Review. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 925729. DOI: 10.1155/2015/925729. Epub 2015 May 25. PMID: 26101779; PMCID: PMC4458537.
8. Bonosi L, Marrone S, Benigno UE, Buscemi F, Musso S, Porzio M, Silven MP, Torregrasso F, Grasso G. Maximal Safe Resection in Glioblastoma Surgery: A Systematic Review of Advanced Intraoperative Image-Guided Techniques. *Brain Sci*. 2023 Jan 28; 13 (2): 216. DOI: 10.3390/brainsci13020216. PMID: 36831759; PMCID: PMC9954589.
9. Epstein JE, Pople CB, Meng Y, Lipsman N. An update on the role of focused ultrasound in neuro-oncology. *Curr Opin Neurol*. 2024 Dec 1; 37 (6): 682–692. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001314.
10. Yeole U, Singh V, Mishra A, Shaikh S, Shetty P, Moiyadi A. Navigated intraoperative ultrasonography for brain tumors: a pictorial essay on the technique, its utility, and its benefits in neuro-oncology. *Ultrasonography*. 2020 Oct; 39 (4): 394–406. DOI: 10.14366/usg.20044.

Статья поступила / Received 12.01.2026

Получена после рецензирования / Revised 29.01.2026

Принята в печать / Accepted 01.02.2026

Сведения об авторах:

Дыширов Юнус Юсуфович, аспирант, врач ультразвуковой диагностики. ORCID: 0009-0004-1976-7823

Митина Лариса Анатольевна, д.м.н. ведущий научный сотрудник, врач ультразвуковой диагностики. ORCID: 0000-0002-3563-7293

Кирсанова Ольга Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-онколог нейрохирургического отделения. ORCID: 0000-0003-0924-6245

Степанов Станислав Олегович, д.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики и интервенционных вмешательств. ORCID: 0000-0001-8804-2237

Зайцев Антон Михайлович, к.м.н., врач-онколог, нейрохирург, заведующий нейрохирургическим отделением. ORCID: 0000-0002-1905-9083

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

Автор для переписки: Дыширов Юнус Юсуфович. E-mail: dychshirov03@gmail.com

About authors

Dyshirov Yunus Yu., postgraduate student, ultrasound diagnostician. ORCID: 0009-0004-1976-7823

Mitina Larisa A., Dr Med Sci (habil.), leading researcher, ultrasound diagnostician. ORCID: 0000-0002-3563-7293

Kirsanova Olga N., PhD Med Sci, senior researcher, oncologist at Neurosurgical Dept. ORCID: 0000-0003-0924-6245

Stepanov Stanislav O., Dr Med Sci (habil.), head of Ultrasound Diagnostic and Interventional Dept. ORCID: 0000-0001-8804-2237

Zaitsev Anton M., PhD Med Sci, oncologist, neurosurgeon, head of Neurosurgical Dept. ORCID: 0000-0002-1905-9083

P. A. Herzen Moscow Cancer Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Moscow, Russia

Corresponding author: Dyshirov Yunus Yu. E-mail: dychshirov03@gmail.com

For citation: Dyshirov Yu, Yu., Mitina L.A., Kirsanova O.N., Stepanov S.O., Zaitsev A.M. Assessing the completeness of brain tumor resection using intraoperative ultrasound. *Medical alphabet*. 2026; (8): 19–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-19-23>

Эффективность реиндукции mFOLFIRINOX при местно-распространенном нерезектабельном и метастатическом раке поджелудочной железы в реальной клинической практике

А. Ю. Кашеева¹, Я. Е. Чихарева¹, Г. Г. Макиев¹, Д. М. Кантиева¹, М. Ш. Манукян¹,
И. С. Базин^{1,2}, А. А. Трякин¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Рак поджелудочной железы остается одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований с неблагоприятным прогнозом. Более 50% пациентов на момент первичной диагностики уже имеют отдаленные метастазы, а пятилетняя общая выживаемость в этой группе не превышает 3% [1, 2]. В современной клинической практике комбинированные режимы mFOLFIRINOX и GemNab прочно вошли в стандарты терапии первой линии как в Российские (RUSSCO), так и в международные (ESMO, NCCN) клинические рекомендации [3, 4, 5]. Вместе с тем выбор оптимальной тактики лечения при прогрессировании заболевания представляет значительную сложность в связи с ограниченным числом доказательно обоснованных опций, что подчеркивает важность поиска новых терапевтических стратегий, включая реиндукцию ранее использовавшихся режимов. В ретроспективном одноцентровом исследовании на базе НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина проанализированы данные 31 пациента с местно-распространенной или метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, получивших реиндукцию режима mFOLFIRINOX с периодом без прогрессирования не менее 3 месяцев после окончания первой линии химиотерапии. В работе оценивались: выживаемость без прогрессирования на первой линии терапии (ВБП1) и при реиндукции (ВБП2), общая выживаемость с момента установления диагноза (ОВ) и с начала реиндукции (ОВ2). Медиана ВБП1 составила 13 мес (95% ДИ: 11,6–14,4), ВБП2–7,0 мес (95% ДИ: 5,7–8,3). Медиана ОВ достигла 23,0 мес (95% ДИ: 18,5–27,5), ОВ2–8,0 мес (95% ДИ: 6,2–9,8). Профиль токсичности режима при повторном применении был сопоставим с тенденцией к снижению гематологической токсичности, что связано с оптимизацией сопроводительной терапии. Таким образом, предварительные данные нашего исследования демонстрирует, что стратегия реиндукции mFOLFIRINOX является перспективным подходом в лечении пациентов с местно-распространенным и метастатическим раком поджелудочной железы. Полученные данные свидетельствуют о клинически значимой эффективности повторного применения режима, что требует дальнейшего изучения данного подхода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак поджелудочной железы, реиндукция химиотерапии, mFOLFIRINOX, выживаемость, токсичность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of mFOLFIRINOX reinduction in locally advanced unresectable and metastatic pancreatic cancer in real clinical practice

A. Yu. Kashcheeva¹, Ya. E. Chikhareva¹, G. G. Makiev¹, D. M. Kantieva¹, M. Sh. Manukyan¹,
I. S. Bazin^{1,2}, A. A. Tryakin¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Pancreatic cancer remains one of the most aggressive malignancies with an unfavorable prognosis. Over 50% of patients present with distant metastases at initial diagnosis and the five-year overall survival in this cohort does not exceed 3% [1, 2]. In contemporary clinical practice the combination regimens mFOLFIRINOX and GemNab have become firmly established as first-line therapy standards in both Russian (RUSSCO) and international (ESMO, NCCN) clinical guidelines [3, 4, 5]. However determining the optimal therapeutic approach upon disease progression remains challenging due to limited evidence-based options highlighting the need to explore new treatment strategies including the reinduction of previously used regimens. A single-center retrospective study conducted at the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology analyzed data from 31 patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma who received mFOLFIRINOX reinduction following a progression-free interval of at least 3 months after first-line chemotherapy. The study assessed progression-free survival during first-line therapy (PFS1) and reinduction (PFS2), as well as overall survival from diagnosis (OS) and from reinduction initiation (OS2). Median PFS1 was 13 months (95% CI: 11.6–14.4), and median PFS2 was 7.0 months (95% CI: 5.7–8.3). Median OS reached 23.0 months (95% CI: 18.5–27.5), while median OS2 was 8.0 months (95% CI: 6.2–9.8). The toxicity profile upon retreatment was comparable to initial treatment with a trend toward reduced hematologic toxicity likely associated with optimized supportive care. In conclusion the preliminary data from our study demonstrate that the mFOLFIRINOX reintroduction strategy is a promising approach in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer. The results indicate clinically meaningful efficacy of regimen reuse, warranting further investigation of this approach.

KEYWORDS: pancreatic cancer, chemotherapy reinduction, mFOLFIRINOX, survival, toxicity.

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

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – злокачественное новообразование с крайне агрессивным течением. Хотя по частоте выявления в РФ он находится на 11-м месте, по смертности он занимает 4-ю строчку (2024 г.), а пятилет-

няя относительная выживаемость даже в развитых странах не превышает 13% [1, 2]. Тревожной тенденцией является постоянный рост числа случаев РПЖ. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2030 году это заболевание выйдет на второе место среди причин смерти от рака, уступая только раку легкого [6].

На сегодняшний день радикальная операция считается единственным методом, дающим шанс на полное излечение, но лишь у 10–15% больных опухоль является резектабельной при постановке диагноза, при этом лишь 13–31% не столкнулись с рецидивом заболевания спустя 3 года даже при применении наиболее эффективных опций периоперационной терапии, таких как режимы PAXG и (m)FOLFIRINOX [7].

Рак поджелудочной железы характеризуется наиболее высокой частотой выявления на IV стадии заболевания: по данным за 2024 год, в Российской Федерации доля таких случаев достигла 57,4% [1]. Таким пациентам показана паллиативная системная химиотерапия, цели которой – увеличение продолжительности и улучшение качества жизни [3, 4, 5].

В современной онкологической практике режим (m)FOLFIRINOX прочно вошел в стандарты терапии первой линии при раке поджелудочной железы. Значимое превосходство схемы FOLFIRINOX над гемцитабином было подтверждено в исследовании PRODIGE Intergroup. В группе FOLFIRINOX мОВ достигла 11,1 месяца против 6,8 месяцев в группе монотерапии гемцитабином (ДИ 0,37–0,73; $p < 0,001$) [8]. В дальнейшем была разработана модифицированная версия режима (mFOLFIRINOX), показавшая сопоставимую эффективность при улучшенном профиле токсичности [9]. Это обусловило его широкое внедрение в клиническую практику.

Актуальной клинической проблемой остается определение оптимальной тактики лечения при прогрессировании заболевания после первой линии химиотерапии в режиме mFOLFIRINOX. По данным опубликованных работ лишь от 16% до 58% пациентов получают вторую линию лечения [10, 11].

Современные данные об эффективности второй линии химиотерапии после прогрессирования на первой линии по схеме (m)FOLFIRINOX остаются противоречивыми и указывают на необходимость селективного подхода к лечению. Ретроспективные анализы демонстрируют ограниченную эффективность монотерапии гемцитабином (GEM), демонстрируя мОВ = 3,7 месяцев и мВБП от 2,1 до 2,5 месяца, при этом клинически значимая польза наблюдается в основном у пациентов с сохранным общим статусом (PS 0–1) [12]. Более перспективные результаты демонстрирует комбинация гемцитабина с наб-паклитакселом (GnP). Ретроспективные исследования показывают мОВ на уровне 5,7–8,8 месяца, а ВБП – 3,6–5,1 месяца [13–15]. В НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина при сравнении 46 пациентов, получивших лечение в режиме GemNab и 56 пациентов, пролеченных только гемцитабином после (m)FOLFIRINOX в первой линии не было выявлено достоверной разницы в общей выживаемости между группами (15 мес. против 12 мес., $p = 0,672$) – группы были сбалансированы по стадиям и статусу ECOG. Назначение монотерапии в большинстве случаев было связано с ограниченной доступностью наб-паклитаксела в России. Монотерапия гемцитабином отличалась лучшей переносимостью за счет меньшего числа нейтропении, тошноты и нейротоксичности [16].

Таким образом, вопрос оптимального отбора пациентов для второй линии химиотерапии остается открытым и требует дальнейшего изучения в рамках проспективных рандомизированных исследований.

Теоретическим обоснованием для повторного применения mFOLFIRINOX служит концепция «лекарственных каникул» (drug holiday). Согласно этой концепции, временная отмена определенных цитостатиков может способствовать восстановлению чувствительности опухолевых клеток к ним. В отличие от гемцитабина, молекулярные механизмы развития резистентности к компонентам mFOLFIRINOX, в частности к иринотекану и оксалиплатину, остаются малоизученными, что оставляет пространство для потенциального повторного ответа на терапию.

В нескольких исследованиях была оценена стратегия, включающая индукцию mFOLFIRINOX с последующим переходом на поддерживающую терапию капецитабином и реиндукцию при прогрессировании заболевания: в работе Hann et al. ($n=13$) достигнута мОВ 18,3 месяца при мВБП 14,1 месяцев [17]. Reure et al. ($n=30$) подтвердили эти результаты (мОВ 17 месяцев) [18]. Наиболее впечатляющие результаты представлены van Zweeden et al. (2025, $n=119$): мОВ 23,4 месяца, мВБП 6,8 месяцев после минимум 3-месячного перерыва [19].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности, клинической целесообразности и профиля токсичности реиндукции режима mFOLFIRINOX у пациентов с местнораспространенной или метастатической аденокарциномой поджелудочной железы у которых прогрессирование заболевания наступило через >3 месяца после завершения первой линии химиотерапии в режиме mFOLFIRINOX.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных медицинского архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. За период с 2019 по 2023 год сформирована когорта из 31 пациента с местно-распространенным нерезектабельным или метастатическим раком поджелудочной железы, которым проводилась поэтапная терапия по схеме: химиотерапия первой линии в режиме mFOLFIRINOX с последующим переходом на поддерживающее лечение (капецитабин, de Gramont или олапариб) и последующей реиндукцией режима mFOLFIRINOX при документированном прогрессировании заболевания не ранее чем через 3 месяца после завершения индукционного этапа лечения.

Критерии включения являлись: возраст на момент установления диагноза ≥ 18 лет; статус ECOG 0–1; гистологически/цитологически верифицированная аденокарцинома поджелудочной железы; стадия заболевания: местнораспространенная нерезектабельная или метастатическая; измеримые поражения по RECIST v1.1; документированное прогрессирование через >3 месяцев после первой линии в режиме mFOLFIRINOX. Допускалась лучевая терапия на первичную опухоль до включения в исследование а) при условии наличия других оцениваемых опухолевых очагов или б) если первичная опухоль/местный рецидив – единственное проявление заболевания, то пациент может принять участие в исследовании при прогрессировании первичной опухоли/местного рецидива после проведенной лучевой терапии.

Все пациенты получили mFOLFIRINOX согласно стандартному протоколу лечения: Оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1-й день + иринотекан 150 мг/м² в/в в 1-й день + кальция

Таблица
Клинико-демографические характеристики пациентов

Категория	Количество пациентов
	№
Всего	31
Средний возраст (лет, мин-макс)	
66 (47–78)	
Пол	
мужской	14
женский	17
Стадия	
III	13
IV	18
Статус ECOG	
0–1	31
Локализация опухоли	
головка	20
перешеек	1
тело	7
тело-хвост	3

фолинат 400 мг/м² в/в в 1-й день + фторурацил 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки) (46-часовая инфузия) в/в в 1–2-й дни; 1 раз в 14 дней.

Оригинальный режим FOLFIRINOX был разработан и изучен французской кооперативной исследовательской группой PRODIGE (Pôle Promoteur de Cancérologie Digestive) и ACCORD (Actions Concertées dans les Cancers Colorectaux et Digestifs). Gunturu K. S. и соавт. показали сопоставимую эффективность при улучшенном профиле безопасности модифицированной версии режима (mFOLFIRINOX).

Оценка эффективности лечения проводилась на основании данных инструментальных исследований в соответствии с критериями RECIST 1.1. В качестве основных конечных точек исследования использовались: мББП, рассчитывавшаяся от начала терапии первой линии до прогрессирования заболевания; мББП2, определявшаяся от начала реиндукции до прогрессирования или смерти; МОВ – от начала первой линии до смерти от любой причины; МОВ2 – время от начала реиндукционной химиотерапии до наступления летального исхода.

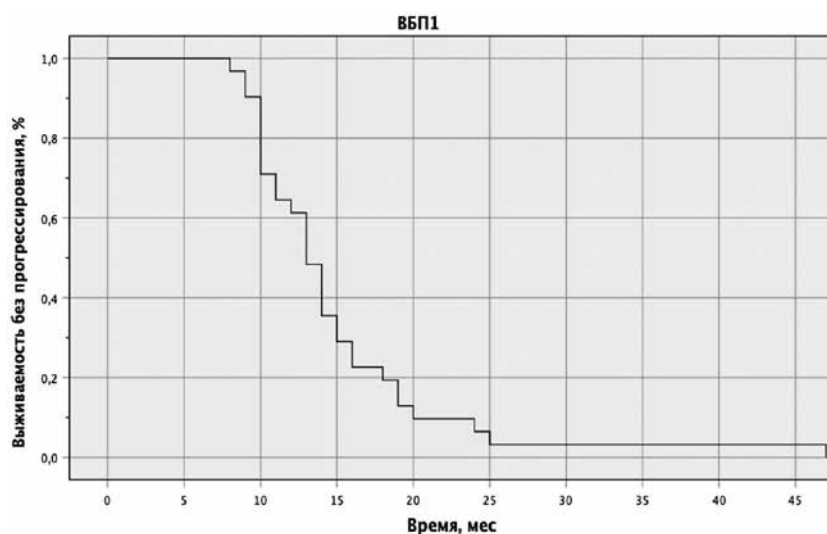


Рисунок 1. Медиана выживаемости без прогрессирования на первой линии терапии

Общее состояние пациентов оценивали по шкале ECOG, стадию опухолевого процесса определяли по системе TNM. Оценку токсичности лечения проводили с использованием стандартной шкалы токсичности CTC AE v.5.0. Статистическую обработку данных выполняли с применением пакета программ SPSS 21. Качественные переменные описывали с использованием абсолютных значений и процентов. Общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования заболевания анализировали методом Каплана-Майера.

Характеристики пациентов (табл.)

На текущий момент в исследование включен 31 пациент с местно-распространенной нерезектабельной или метастатической аденокарциномой поджелудочной железы. Средний период от момента появления симптомов до верификации диагноза составил 4 месяца и 2 дня. Диагноз верифицирован у всех пациентов: у 17 (54,8%) цитологически, у 14 (45,2%) гистологически. В 17 (54,8%) случаях потребовалось проведение желчеразгрузочных интервенционных процедур. Лабораторное обследование включало определение онкомаркеров: у 21 (67,7%) пациента определен уровень СА 19–9, который оказался повышенным у 17 (81,0%) из них. Значения варьировали от 114 до 49927 Ед/мл при медиане 5566,36 Ед/мл; у 20 (64,5%) пациентов определен уровень РЭА. Повышение показателя зарегистрировано у 12 (60,0%) пациентов. Диапазон значений составил от 5,7 до 73,96 нг/мл при среднем значении 23,39 нг/мл. Молекулярно-генетическое тестирование выявило следующие характеристики: при исследовании методом NGS крови мутация гена BRCA обнаружена у 3 (13,0%) из 23 обследованных пациентов; мутация гена KRAS идентифицирована у 8 (72,7%) из 11 исследованных пациентов; у 10 обследованных пациентов статус MSS. Медиана времени от окончания первой линии химиотерапии до прогрессирования заболевания составила 9 месяцев (диапазон: 3–41 месяц).

Результаты

Непосредственная эффективность лечения

Анализ непосредственных результатов лечения выявил следующие закономерности. Интенсивность терапии, оцениваемая по медиане количества курсов, оказалась сопоставимой при проведении как первой линии (8 курсов; диапазон 6–12), так и реиндукции (8 курсов; диапазон 2–12). Оценка по критериям RECIST 1.1 продемонстрировала, что на первом этапе лечения частота объективного ответа (ЧОО) достигла 45,2% (14 пациентов), включая 3,2% полных ответов (1 пациент), при этом контроль заболевания (DCR) был зарегистрирован у 100% пациентов. При проведении реиндукционной терапии показатель ЧОО составил 9,7% (3 пациента), а уровень DCR сохранился на клинически значимом уровне – 58,1% (18 из 31 пациента).

Выживаемость без прогрессирования

Медиана выживаемости без прогрессирования на первой линии терапии составила 13 месяцев (95% ДИ: 11,6–14,4 месяца) (рис. 1).

Показатель выживаемости без прогрессирования при проведении реиндукционной терапии достиг медианы 7,0 месяцев (95 % ДИ: 5,7–8,3) (рис. 2).

Общая выживаемость

Показатель медианы общей выживаемости достиг 23,0 месяцев (95 % ДИ: 18,5–27,5) (рис. 3).

Медиана общей выживаемости с момента начала реиндукционной терапии (ОВ2) составила 8,0 месяцев (95 % ДИ: 6,2–9,8) (рис. 4).

Токсичность

Оценка профиля безопасности режима mFOLFIRINOX показала сопоставимую частоту нежелательных явлений (НЯ) 3–4 степени при его применении в качестве первой линии терапии и при реиндукции. На первой линии терапии преобладали гематологические осложнения: нейтропения 3–4 ст отмечалась у 32,3% пациентов (10/31); тромбоцитопения 3 ст. – у 6,5% пациентов (2/31); инфузионная реакция 3 ст. – у 3,2% пациентов (1/31). В ходе реиндукционной терапии зарегистрированы: нейтропения 3–4 ст – у 12,9% пациентов (4/31); фебрильная нейтропения – у 3,2% пациентов (1/31); периферическая нейропатия 3 ст – у 3,2% пациентов (1/31). Снижение частоты тяжелой нейтропении при реиндукции с 32,3% до 12,9% может быть объяснено вторичной профилактикой колониестимулирующими факторами (Г-КСФ), что отражает оптимизацию сопроводительной терапии при повторном применении режима.

Обсуждение

Предварительные данные проводимого исследования демонстрирует клиническую целесообразность стратегии реиндукции mFOLFIRINOX у пациентов с местно-распространенным и метастатическим раком поджелудочной железы. Полученные нами результаты, в частности медиана общей выживаемости (ОВ) 23,0 месяца и медиана выживаемости без прогрессирования на этапе реиндукции (ВБП2) 7,0 месяцев, согласуются с данными других исследований, посвященных этой терапевтической стратегии. Так, в работе van Zweeden и соавт. (2025) была достигнута медиана ОВ 23,4 месяца, а в исследованиях Hann et al. и Reure et al. медиана ОВ составила 18,3 и 17 месяцев соответственно [17–19]. Важно отметить, что показатель ВБП2 в нашем исследовании (7,0 месяцев) превышает таковой для стандартных режимов второй линии, таких как гемцитабин в монотерапии (2,1–2,5 месяца) или в комбинации с наб-паклитакселом (3,6–5,1 месяца), что

подчеркивает потенциальное преимущество реиндукционного подхода [12–15]. В нашем исследовании мОВ2 составила 8 мес., что превосходит результаты применения гемцитабина (мОВ2=5,9мес) и режима GemNab (мОВ2=6,4 мес) во второй линии химиотерапии [16].

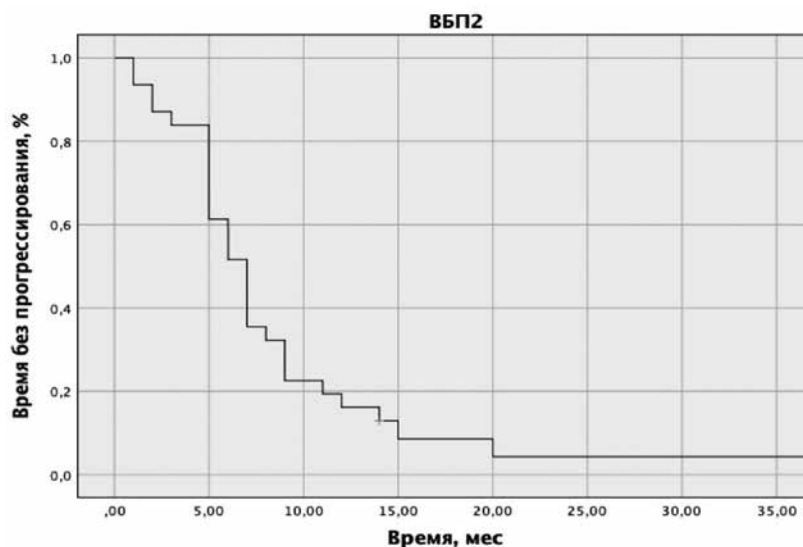


Рисунок 2. Показатель выживаемости без прогрессирования при проведении реиндукционной терапии

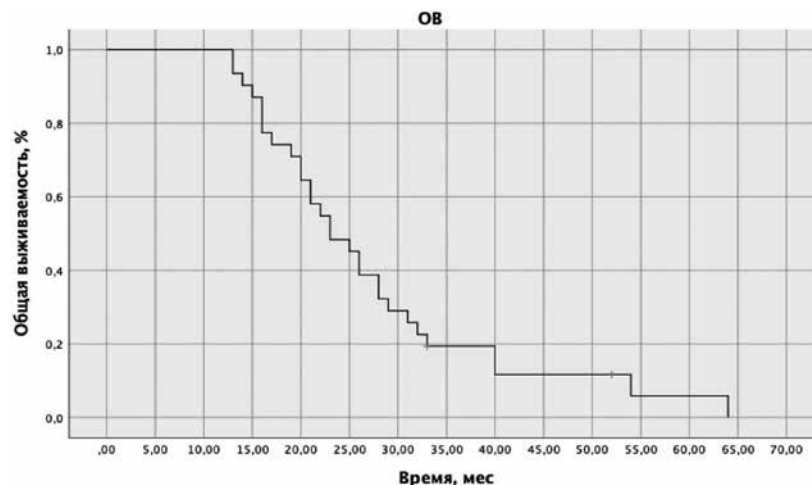


Рисунок 3. Медиана общей выживаемости

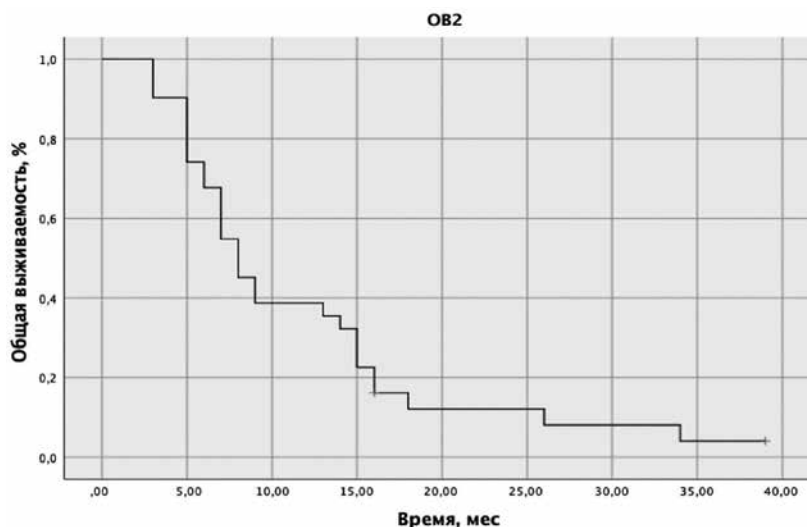


Рисунок 4. Медиана общей выживаемости с момента начала реиндукционной терапии

Одним из ключевых результатов нашей работы является подтверждение управляемого профиля токсичности при повторном применении mFOLFIRINOX. Сопоставимая частота нежелательных явлений (НЯ) 3–4 степени на этапах первой линии и реиндукции, а также значимое снижение частоты нейтропении 3–4 степени (с 32,3% до 12,9%) свидетельствуют о возможности безопасного использования данного режима при условии оптимизации сопроводительной терапии, в частности, профилактического назначения Г-КСФ. Этот факт имеет важное практическое значение, поскольку токсичность традиционно является одним из основных ограничений при применении интенсивных режимов химиотерапии.

Полученные нами данные о частоте контроля заболевания (DCR) – 100% на первой линии и 58,1% при реиндукции – дополнительно подтверждают сохранение чувствительности опухоли к компонентам режима после периода «лекарственных каникул». Это согласуется с концепцией о потенциально обратимом характере резистентности к препаратам, входящим в состав mFOLFIRINOX, и обосновывает биологическую правомерность реиндукционной стратегии.

Важно отметить, что наше исследование, будучи ретроспективным, имеет ряд ограничений, включая относительно небольшой размер выборки и потенциальное влияние факторов отбора пациентов.

Заключение

Предварительные результаты нашей работы свидетельствуют о том, что реиндукция mFOLFIRINOX является эффективной и управляемой с точки зрения токсичности стратегией для отобранных пациентов с местно-распространенным и метастатическим раком поджелудочной железы, у которых прогрессирование заболевания наступило после периода контроля продолжительностью не менее 3 месяцев после окончания первой линии терапии. Данный подход позволяет достичь про-

должительного контроля над заболеванием и длительной общей выживаемости. Для окончательного подтверждения эффективности этой стратегии и определения оптимальных критериев отбора пациентов необходимы дальнейшие исследования.

Список литературы / References

1. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V., eds. The State of Oncological Care for the Population of Russia in 2024: A Statistical Collection. Medical Alphabet. 2024; 280 p.
2. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Pancreatic Cancer. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>. Published 2023. Accessed January 1, 2024.
3. Kudashkin N. E., Gladkov O. A., Zagainov V. E. et al. Pancreatic Cancer. Clinical Guidelines RUSSCO, Part 1.1. Malignant Tumours. 2025; 15 (3s2): 464–479.
4. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol. 2023; 34 (11): 987–1002. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.011
5. Tempero MA, Malafa MP, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2. 2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
6. Rahib, L. et al. (2014) 'Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States', Cancer Research, 74 (11), pp. 2913–2921. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155
7. Reni M, Macchini M, Orsi G, Proccaccio L, Malleo G, Carconi C, et al. Preoperative mFOLFIRINOX versus PAXG for stage I–III resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PACT-21 CASSANDRA): results of the first randomisation analysis of a randomised, open-label, 2x2 factorial phase 3 trial. Lancet. 2025; 406 (10522): 2945–2956. DOI: 10.1016/S0140-6736 (25) 02345-6
8. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011; 364 (19): 1817–1825. DOI: 10.1056/NEJMoa1011923
9. Stein S. M., James E. S., Deng Y., et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer. 2021; 124(4):697–701. DOI: 10.1038/s41416-020-01168-x
10. Tsang E. S. et al. Outcomes and Characteristics of Patients Receiving Second-line Therapy for Advanced Pancreatic Cancer // Am J Clin Oncol. 2019. Vol. 42, No 2.
11. Bachet J.-B. et al. Second- and third-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: Feasibility and potential benefits in a retrospective series of 117 patients // Gastroenterol Clin Biol. 2009. Vol. 33, No 1.
12. Viard J., Brac C., Artru P., Le Pabic E., Leconte B., Bodère A., Pracht M., Le Sourd S., Edeline J., Lièvre A. Gemcitabine as second-line chemotherapy after FOLFIRINOX failure in advanced pancreatic adenocarcinoma: A retrospective study // Digestive and Liver Diseases. 2017. Vol. 49, Issue 6, P. 692–696. DOI: 10.1016/j.dld.2017.02.007
13. Portal A. et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after FOLFIRINOX failure: an AGO prospective multicentre cohort // Br J Cancer. 2015. Vol. 113, No 7.
14. Zhang H. et al. Efficacy and Tolerability of Second-line Nab-paclitaxel and Gemcitabine After Failure of First-line FOLFIRINOX for Advanced Pancreas Cancer: A Single-Institution Experience // Clin Colorectal Cancer. 2018. Vol. 17, No 3.
15. de Jesus V. H. F. et al. Systematic review and meta-analysis of gemcitabine-based chemotherapy after FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer // Ther Adv Med Oncol. 2020. Vol. 12.
16. Chikhareva, Y., et al. P-333 Retrospective analysis of second-line chemotherapy after FOLFIRINOX failure in advanced pancreatic cancer. Annals of Oncology, 34, S131.
17. Hann A., Bohle W., Egger J., Zoller W. Feasibility of alternating induction and maintenance chemotherapy in pancreatic cancer // Scientific Reports. 2017. Vol. 7, Article number: 41549. DOI: 10.1038/srep41549
18. Reure J., Follana P., Gal J., Evesque L., Cavaglione G., Saint A., François E. Effectiveness and Tolerability of Maintenance Capecitabine Administered to Patients with Metastatic Pancreatic Cancer Treated with First-Line FOLFIRINOX // Oncology. 2016. Vol. 90, No. 5, P. 261–266. DOI: 10.1159/00044854

Статья поступила / Received 17.02.2026

Получена после рецензирования / Revised 18.02.2026

Принята в печать / Accepted 06.03.2026

Сведения об авторах

Кашеева Алина Юрьевна, аспирант отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ клинической онкологии им. академика Н. Н. Трапезникова¹. ORCID: 0000-0003-1953-809X

Чихарева Яна Евгеньевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ клинической онкологии им. академика Н. Н. Трапезникова¹. ORCID: 0009-0009-6649-9856

Георгий Георгиевич Макиев, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ клинической онкологии им. академика Н. Н. Трапезникова¹. ORCID: 0000-0001-9732-4033

Кантиева Даяна Магомедовна, врач-онколог рентгенохирургических методов диагностики и лечения¹. ORCID: 0000-0003-3953-0036

Манукян Мариам Шираковна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ клинической онкологии им. академика Н. Н. Трапезникова¹. ORCID: 0000-0002-5084-4872

Базин Игорь Сергеевич, д.м.н., профессор, отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ клинической онкологии им. академика Н. Н. Трапезникова¹, профессор кафедры онкологии². ORCID: 0000-0003-2624-9341

Трякин Алексей Александрович, д.м.н., профессор, заместитель директора (НИИ КО) по научной работе, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ клинической онкологии им. академика Н. Н. Трапезникова¹. ORCID: 0000-0003-2245-214X

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

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

Автор для переписки: Кашеева Алина Юрьевна. Email: kashcheeva@mail.ru

About authors

Kashcheeva Alina Yu., postgraduate student at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 2 of Dept of Drug Therapy Methods of academician N. N. Trapeznikov Institute of Clinical Oncology¹. ORCID: 0000-0003-1953-809X

Chikhareva Yana E., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 2 of Dept of Drug Therapy Methods of academician N. N. Trapeznikov Institute of Clinical Oncology¹. ORCID: 0009-0009-6649-9856

Makiev Georgy G., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 2 of Dept of Drug Therapy Methods of academician N. N. Trapeznikov Institute of Clinical Oncology¹. ORCID: 0000-0001-9732-4033

Kantlieva Dayana M., interventional oncologist-radiologist¹. ORCID: 0000-0003-3953-0036

Manukyan Mariam Sh., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 2 of Dept of Drug Therapy Methods of academician N. N. Trapeznikov Institute of Clinical Oncology¹. ORCID: 0000-0002-5084-4872

Bazin Igor S., Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 2 of Dept of Drug Therapy Methods of academician N. N. Trapeznikov Institute of Clinical Oncology¹, professor at Dept of Oncology². ORCID: 0000-0003-2624-9341

Tryakin Alexey A., Dr Med Sci (habil.), professor, deputy director for research (Institute of Clinical Oncology), head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 2 of Dept of Drug Therapy Methods of academician N. N. Trapeznikov Institute of Clinical Oncology¹. ORCID: 0000-0003-2245-214X

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Alina Yuryevna Kashcheeva. Email: kashcheeva@mail.ru

Для цитирования: Кашеева А.Ю., Чихарева Я.Е., Макиев Г.Г., Кантиева Д.М., Манукян М.Ш., Базин И.С., Трякин А.А. Эффективность реиндукции mFOLFIRINOX при местнораспространенном нерезектабельном и метастатическом раке поджелудочной железы в реальной клинической практике. Медицинский алфавит. 2026; (8): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-24-28>

For citation: Kashcheeva A. Yu., Chikhareva Ya. E., Makiev G. G., Kantlieva D. M., Manukyan M. Sh., Bazin I. S., Tryakin A. A. Efficacy of mFOLFIRINOX reinduction in locally advanced unresectable and metastatic pancreatic cancer in real clinical practice. Medical alphabet. 2026; (8): 24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-24-28>



Анализ факторов прогноза выживаемости у больных раком левых отделов толстой кишки с включением данных вычисляемых гематологических индексов

М. Д. Сиволоб^{1,2}, С. Б. Поликарпова², Д. В. Ерыгин¹, М. С. Лебедев³,
С. Ю. Трищенко², А. О. Орозбеков²

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

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

³ ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Индексы, рассчитываемые по данным общего анализа крови, активно исследуются в качестве прогностических факторов у пациентов с колоректальным раком, однако их роль остается не до конца определенной.

Методы. Выполнен ретроспективный анализ 187 пациентов с раком ободочной и прямой кишки стадий I–III, перенесших радикальное оперативное лечение в 2019–2023 годах. Оценивались значения нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения, тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения, Systemic Immune-Inflammation Index (SII) до операции и на 1-е, 3-е, 5-е сутки после операции, послеоперационные осложнения (Clavien–Dindo), показатели общей и безрецидивной выживаемости, а также их связь с изучаемыми прогностическими индексами.

Цель. Оценить прогностическую значимость клинических, морфологических и гематологических показателей для основных клинических исходов у пациентов, перенесших радикальную резекцию по поводу колоректального рака.

Результаты. 3-летняя ОВ составила 85,6%, 3-летняя БРВ – 78,7%. По результатам многофакторного анализа ни один из исследованных гематологических индексов не оказался независимым прогностическим фактором для общей или безрецидивной выживаемости. Факторами прогноза ОВ были ИБС (ОР 5,176; 95%ДИ 1,105–24,246; $p=0,037$) и pN+ (ОР 3,073; 95%ДИ 1,251–7,545; $p=0,014$). Факторами прогноза БРВ были женский пол (ОР 0,019; 95%ДИ 0,001–0,451; $p=0,014$) и уровень РЭА (ОР 1,116; 95%ДИ 1,022–1,218; $p=0,014$).

Выводы. Изучаемые нами прогностические гематологические индексы не показали независимой прогностической значимости для риска развития послеоперационных осложнений и выживаемости при колоректальном раке после радикального хирургического лечения и могут рассматриваться только как часть комплексной оценки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак ободочной кишки, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, индекс системного воспаления, общая выживаемость

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of prognostic factors for survival in patients with cancer of the left colon including data from calculated hematological indices

М. Д. Сиволоб^{1,2}, С. Б. Поликарпова², Д. В. Ерыгин¹, М. С. Лебедев³,
С. Ю. Трищенко², А. О. Орозбеков²

¹ S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

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

³ Botkin Hospital, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Indices calculated from complete blood count parameters are actively investigated as prognostic factors in patients with colorectal cancer, although their role remains incompletely understood.

Methods. A retrospective analysis was performed on 187 patients with colon and rectal cancer (stages I–III) who underwent radical surgical treatment between 2019 and 2023. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), Systemic Immune-Inflammation Index (SII) before surgery and on postoperative days 1, 3, and 5 were assessed, along with postoperative complications (Clavien–Dindo), overall and disease-free survival, and their association with the studied prognostic indices.

Objective. To evaluate the prognostic significance of clinical, morphological and hematological data for key clinical outcomes in patients undergoing radical resection for colorectal cancer.

Results. Three-year overall survival was 85.6%, and three-year disease-free survival was 78.7%. Multivariate analysis revealed that none of the hematological indices were independent prognostic factors for overall or disease-free survival. The prognostic factors for overall survival were coronary artery disease (HR 5.176; 95% CI 1.105–24.246; $p=0.037$) and pN+ (HR 3.073; 95% CI 1.251–7.545; $p=0.014$). The prognostic factors for disease-free survival were female sex (HR 0.019; 95% CI 0.001–0.451; $p=0.014$) and CEA level (HR 1.116; 95% CI 1.022–1.218; $p=0.014$).

Conclusion. The hematological prognostic indices studied did not demonstrate independent prognostic significance for the risk of postoperative complications or survival in colorectal cancer after radical surgery and may only be considered as part of a comprehensive assessment.

KEYWORDS: colon cancer, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic Immune-Inflammation Index, overall survival.

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

Вступление

Злокачественные новообразования дистальных отделов левой половины толстой кишки характеризуются рядом клиничко-морфологических особенностей, влияющих на выбор тактики лечения и прогноз заболевания. На сегодняшний день по-прежнему основным методом лечения большинства форм рака ободочной кишки является хирургический. В связи с этим остается актуальной задача поиска дополнительных прогностических критериев, позволяющих оценить риск неблагоприятного течения и определить индивидуальные подходы к послеоперационному ведению пациентов.[1].

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов

Характеристика	Количество пациентов (N) N=187	%
Пол		
Женский	97	51,9
Мужской	90	48,1
Медiana возраста, лет		
Медiana возраста, лет	68,0 (от 35 до 90)	
ИМТ*		
Медiana ИМТ, кг/м ²	27,3 (от 16,1 до 43,5)	
<15,99	1	0,5
16–18,49	3	1,6
18,5–24,99	57	30,5
25–29,99	73	39,0
30–34,99 (ожирение I степени)	43	23,0
35–39,99 (ожирение II степени)	8	4,3
≥ 40,0 (ожирение III степени)	2	1,1
ASA		
I–II	100	53,4
III–IV	87	46,5
ECOG		
0–1	171	91,5
2–3	16	8,6
Сахарный диабет		
Есть	34	18,2
Нет	153	81,8
Гипертоническая болезнь		
Есть	49	26,2
Нет	138	73,8
ИБС*		
Есть	81	43,3
Нет	106	56,7
Инфаркт в анамнезе		
Есть	17	9,1
Нет	170	90,9
Инсульт в анамнезе		
Есть	9	4,8
Нет	178	95,2

*Примечания. ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Возрастающий интерес исследователей вызывает использование гематологических прогностических индексов, таких как нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, системный индекс иммуновоспалительного ответа (SII) и другие, в качестве неинвазивных, доступных и информативных биомаркеров-предикторов прогноза [2–5].

Однако, роль этих индексов и, в особенности, их динамики в послеоперационном периоде у больных раком дистальных отделов левой половины толстой кишки остается недостаточно изученной. Установление прогностической значимости таких изменений может способствовать более точной стратификации риска, оптимизации послеоперационного наблюдения и индивидуализации терапии [6]. Мы провели исследование, в котором дополнили изучение стандартно определяемых факторов прогноза оценкой ряда параметров общего и биохимического анализов крови, а также вычисляемыми на их основании индексами.

Материалы и методы

Данная работа представляет собой ретроспективный анализ историй болезни пациентов с гистологически подтвержденным раком дистальных отделов левой половины толстой кишки (сигмовидной кишки и ректосигмоидного отдела), которым было выполнено радикальное хирургическое вмешательство в Онкологическом центре № 1 ГКБ им. С. С. Юдина в период с 2019 по 2023 гг.

Критериями включения были: морфологически подтвержденная аденокарцинома толстой кишки, выполнение оперативного вмешательства в объеме левосторонней гемиколэктомии/ резекции сигмовидной кишки/ передней резекции прямой кишки, стадии заболевания I–III, возраст 18 лет и старше. Критериями исключения были: наличие первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗНО), беременность и лактация.

Цель настоящего исследования – оценить прогностическую значимость клинических, морфологических и гематологических показателей для основных клинических исходов у пациентов, перенесших радикальную резекцию по поводу колоректального рака.

Мы выполнили одно- и многофакторный анализ критериев, которые потенциально могли повлиять на общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость. В качестве прогностических показателей использовались параметры, рассчитываемые на основе данных общего анализа крови: нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, системный индекс иммуновоспалительного ответа (SII, Systemic Immune-Inflammation Index), определяемый как произведение количества нейтрофилов и тромбоцитов, деленное на количество лимфоцитов. Анализу подвергались как абсолютные значения этих показателей в дооперационный период и на 1-е, 3-е и 5-и сутки после операции, так и их динамика, рассчитанная как отношение значения показателя на 5-и сутки к значению на 1-е сутки после

хирургического вмешательства. Также оценивали влияние динамики уровня С-реактивного белка (СРБ) с 3 по 5 послеоперационный день на отдаленные результаты лечения. Помимо вышеперечисленного, оценивали частоту послеоперационных осложнений, а также частоту клинически значимых осложнений IIIb и более степени по шкале Clavien-Dindo.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения SPSS Statistics версии 26.0. Для анализа категориальных переменных применялись критерий χ^2 , таблицы сопряженности 2×2, а также точный критерий Фишера в случае малых выборок. Сравнение медианных значений проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Медиана наблюдения рассчитывалась методом обратного Каплана-Майера. ОВ определялась как интервал от начала терапии до момента смерти/последнего контакта, БРВ – как период от начала лечения до прогрессирования заболевания/смерти/последнего наблюдения. Кривые ОВ и БРВ строились методом Каплана-Майера, для их сравнения использовался тест log-rank. Многофакторный анализ факторов, ассоциированных с развитием послеоперационных осложнений III степени и выше (по классификации Clavien-Dindo), проводился с применением логистической регрессии. Для оценки влияния различных параметров на отдаленные результаты лечения использовался метод Cox-regression.

Результаты

В архиве Онкологического центра № 1 ГКБ им. С. С. Юдина было идентифицировано 187 историй болезни больных раком дистальных отделов левой половины толстой кишки. Характеристика основных клинических показателей пациентов представлена в *таблице 1*.

Медиана возраста составила 68,0 лет (от 35 до 90 лет). Медиана ИМТ составила 27,3 кг/м² (от 16,1 до 43,5 кг/м²), у 39 % (73 пациента) была избыточная масса тела (25–29,99 кг/м²). У 171 пациента (91,5 %) был функциональный статус ECOG 0–1.

Мы также изучили основные характеристики опухолевого процесса пациентов (*табл. 2*).

По данным таблицы 2, у 124 (66,5 %) пациентов были стадии cT3–4, из них у 107 пациентов (57,2 %) – cT3. У 56 пациентов (30,0 %) было поражение регионарных лимфатических узлов, по данным предоперационного исследования (cN+). Медиана протяженности опухоли составила 4,0 см (от 2 до 12 см). У 151 (80,7 %) пациента была умеренно дифференцированная аденокарцинома. Медиана количества исследованных лимфоузлов составила 16,0 узлов (от 2 до 51). Патоморфологическую стадию pT3 имели 112 (59,9 %) пациентов. У 45 (24,1 %) пациентов была периневральная инвазия, у 39 (20,9 %) – сосудистая и у 86 (46,0 %) – лимфатическая. Медиана уровня РЭА составила 1,57 нг/мл (от 0,07 до 48,96 нг/мл), медиана уровня СА19–9 – 6,16 Ед/мл (от 0,0 до 93,3 Ед/мл).

Нами были проанализированы основные периоперационные показатели (*табл. 3*).

Таблица 2
Характеристика опухолевого процесса

Характеристика	Количество пациентов (N) N=187	%
cT		
cT1–2	63	33,7
cT3–4	124	66,5
cN		
cN0	131	70,0
cN+	56	30,0
Стадия TNM		
I	47	25,1
II	85	45,5
III	55	29,4
Степень дифференцировки опухоли		
Высокая	21	11,2
Умеренная	151	80,7
Низкая	7	3,7
Муцинозная	8	4,3
Протяженность опухоли, медиана, см	4,0 (от 2 до 12)	
Количество исследованных лимфоузлов, медиана, шт.	16,0 (от 2 до 51)	
Количество пораженных лимфоузлов		
0	109	62,6
1–3	59	27,3
4–6	14	7,5
7–10	5	2,7
pN		
pN0	109	58,3
pN+	25	13,4
pT		
pT1–2	64	34,2
pT3–4	123	65,8
Стадия		
I	45	24,6
II	64	34,2
III	78	41,2
Периневральная инвазия		
Нет	142	75,9
Есть	45	24,1
Васкулярная инвазия		
Нет	148	79,1
Есть	39	20,9
Лимфатическая инвазия		
Нет	101	54,0
Есть	86	46,0
Уровень РЭА*		
Медиана уровня РЭА*, нг/мл	1,57 (от 0,07 до 48,96)	
≥5,0 нг/мл и выше	11	5,9
<5,0 нг/мл	65	34,8
Нет данных	111	59,4
Уровень СА19–9		
Медиана уровня СА19–9, Ед/мл	6,16 (от 0,0 до 93,3)	
≥37,0 Ед/мл	1	0,5
<37,0 Ед/мл	76	40,7
Нет данных	110	58,8

*Примечания. РЭА – раково-эмбриональный антиген.

Таблица 3
Характеристика периоперационных показателей у больных раком левой половины толстого кишечника

Характеристика	Количество пациентов, N=187	%
Оперативный доступ		
Открытый	8	4,3
Лапароскопический	179	95,7
Сохранение левой ободочной артерии		
Нет	128	68,5
Да	59	31,5
Уровень пересечения нижней брыжеечной вены		
Под поджелудочной железой	156	83,4
На уровне артерии	31	16,6
Лимфодиссекция		
D2	94	50,3
D3	93	49,7
Мобилизация селезеночного изгиба		
Нет	137	73,3
Да	38	26,7
Длительность операции		
Медиана длительности операции, минут	180 (95–390)	
<120 минут	11	5,9
120–180 минут	87	46,5
181–240 минут	61	32,6
>240 минут	28	15,0
Объем кровопотери		
Медиана объема кровопотери, мл	50,0 (10,0–1000,0)	
<100 мл	158	84,5
100–250 мл	27	14,5
>500 мл	2	1,0
Несостоятельность анастомоза		
Есть	7	3,7
Нет	180	96,3

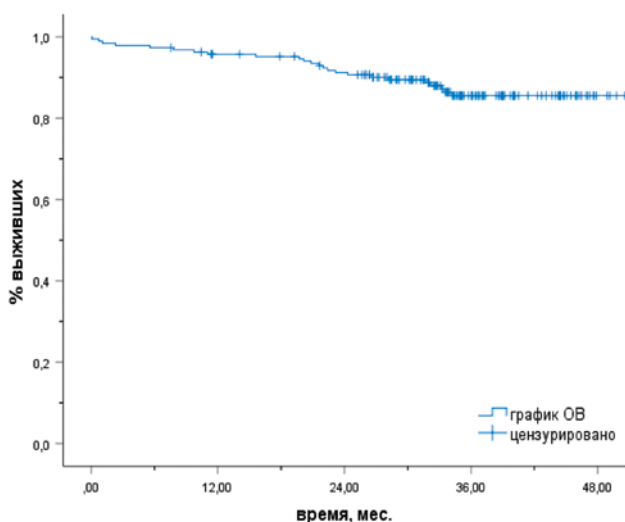


Рисунок 1 – Кривые ОВ Каплана-Майера у больных раком левой половины толстой кишки

Медиана продолжительности операции составила 180 минут (95–390 минут), а медиана объема интраоперационной кровопотери – 50,0 мл (10,0–1000,0 мл). У 95,7% (179 пациентов) операция была выполнена лапароскопически. Левая ободочная артерия была сохранена у 59 пациентов (31,5%), мобилизация селезеночного изгиба выполнена у 38 пациентов (26,7%). Превентивная стома была сформирована у 28 пациентов (15,0%). Медиана койко-дней составила 10 дней (от 5 до 42 дней).

Медиана наблюдения составила 36,8 месяцев. Частота рецидивов составила 2,1% (4 пациента), а частота развития метастазов – 10,7% (20 пациентов). Медиана ОВ не была достигнута. 3-летняя ОВ составила 85,6% (рис. 1).

Мы также провели анализ БРВ. Медиана БРВ не была достигнута. 3-летняя БРВ составила 78,7% (рис. 2).

Мы также провели анализ факторов, потенциально способных влиять на ОВ. Данные однофакторного анализа представлены в таблице 3.

Достоверное влияние ($p < 0,05$) на ОВ имели: возраст (ОР 1,081; 95%ДИ 1,034–1,130; $p = 0,001$), ИБС (ОР 10,032; 95%ДИ 2,992–33,638; $p < 0,001$), инфаркт в анамнезе (ОР 2,794; 95%ДИ 1,042–7,492; $p = 0,041$), ASA III–IV (ОР 6,472; 95%ДИ 2,211–18,946; $p = 0,001$), статус ECOG2–3 (ОР 4,612; 95%ДИ 1,819–11,690; $p = 0,001$), лапароскопический доступ (ОР 0,245; 95%ДИ 0,072–0,829; $p = 0,024$), стадия pN+ (ОР 2,877; 95%ДИ 1,231–6,725; $p = 0,015$), уровень белка крови до операции (ОР 0,934; 95%ДИ 0,876–0,996; $p = 0,038$). Данные параметры были включены в многофакторный анализ (табл. 4).

По данным многофакторного анализа, достоверное влияние на ОВ сохранили факторы: ИБС (ОР 5,176; 95%ДИ 1,105–24,246; $p = 0,037$) и стадия pN+ (ОР 3,073; 95%ДИ 1,251–7,545; $p = 0,014$).

Кроме того, нами был проведен однофакторный анализ критериев, потенциально способных влиять на БРВ (табл. 5).

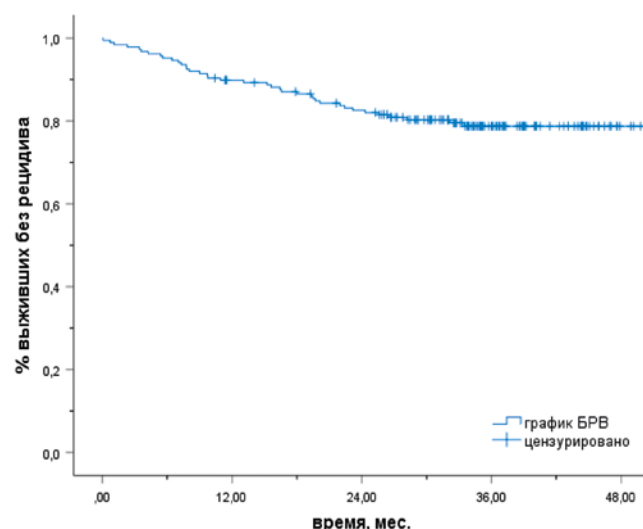


Рисунок 2. Кривые БРВ Каплана-Майера у больных раком левой половины толстой кишки

Таблица 3
Влияние факторов на ОВ – однофакторный регрессионный анализ

Фактор риска	P	ОР*	95% ДИ*
Локализация опухоли в ректосигмоидном отделе	0,856	0,918	0,264–2,313
Женский пол	0,058	0,440	0,188–1,029
Возраст	0,001	1,081	1,034–1,130
ИМТ*	0,426	0,965	0,882–1,054
Сахарный диабет	0,144	1,927	0,799–4,648
Гипертоническая болезнь	0,055	4,124	0,970–17,539
ИБС*	<0,001	10,032	2,992–33,638
Инфаркт в анамнезе	0,041	2,794	1,042–7,492
Инсульт в анамнезе	0,093	2,823	0,842–9,467
Уровень РЭА*	0,613	1,021	0,943–1,104
Уровень СА19–9	0,982	1,001	0,949–1,055
ASAIII–IV	0,001	6,472	2,211–18,946
ECOG2–3	0,001	4,612	1,819–11,690
cT3–4	0,927	1,041	0,445–2,432
cN+	0,355	0,686	0,309–1,523
Протяженность опухоли	0,111	0,981	0,958–1,004
Лапароскопический доступ	0,024	0,245	0,072–0,829
Сохранение левой ободочной артерии	0,244	0,556	0,208–1,490
Пересечение нижней брыжечной вены на уровне артерии	0,969	1,022	0,349–2,989
D3-лимфодиссекция	0,725	1,155	0,517–2,579
Мобилизация селезеночного изгиба	0,543	1,333	0,529–3,357
Длительность операции	0,304	1,003	0,997–1,009
Объем интраоперационной кровопотери	0,242	1,001	0,999–1,004
Несостоятельность анастомоза	0,860	1,197	0,162–8,868
Получение неoadьювантной ХТ*	0,562	0,047	0,000–1420,052
pT3–4	0,293	1,642	0,652–4,137
pN+	0,015	2,877	1,231–6,725
Соотношение количества исследованных и пораженных лимфоузлов	0,221	4,574	0,401–52,143
Периневральная инвазия	0,464	1,390	0,576–3,354
Сосудистая инвазия	0,947	1,034	0,386–2,771
Лимфатическая инвазия	0,628	1,219	0,547–2,713
Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение до операции	0,392	0,813	0,507–1,305
Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение на 1 п/о день	0,697	0,984	0,909–1,066
Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение на 3 п/о день	0,155	0,889	0,756–1,045
Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение на 5 п/о день	0,330	0,905	0,740–1,107
Динамика нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения с 1 по 5 день	0,721	0,998	0,988–1,008
Тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение до операции	0,245	0,995	0,988–1,003
Тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение на 1 п/о день	0,156	0,996	0,991–1,001
Тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение на 3 п/о день	0,051	0,993	0,986–1,000
Тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение на 5 п/о день	0,089	0,994	0,987–1,001
Динамика тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения с 1 по 5 день	0,942	1,000	0,994–1,006
SII* до операции	0,267	0,999	0,998–1,001
SII* на 1 п/о день	0,402	1,000	0,999–1,000
SII* на 3 п/о день	0,068	0,999	0,999–1,000
SII* на 5 п/о день	0,159	0,999	0,999–1,000
Динамика SII* с 1 по 5 день	0,772	0,999	0,990–1,007
Уровень СРБ* на 3 п/о день	0,462	0,998	0,991–1,004
Уровень СРБ* на 5 п/о день	0,917	1,000	0,991–1,008
Динамика уровня СРБ* с 3 по 5 день	0,741	0,999	0,994–1,005
Уровень гемоглобина до операции	0,296	0,989	0,968–1,010
Уровень гемоглобина на 1 п/о день	0,308	0,988	0,967–1,011
Уровень гемоглобина на 3 п/о день	0,217	0,986	0,964–1,008
Уровень гемоглобина на 5 п/о день	0,191	0,985	0,963–1,008
Уровень белка крови до операции	0,038	0,934	0,876–0,996
Уровень белка крови на 1 п/о день	0,822	0,992	0,926–1,063
Уровень белка крови на 3 п/о день	0,274	0,968	0,912–1,026
Уровень белка крови на 5 п/о день	0,274	0,954	0,877–1,038
Уровень альбумина до операции	0,742	0,984	0,892–1,084

Продолжение таблицы 3

Уровень альбумина на 1 п/о день	0,430	0,965	0,883–1,055
Уровень альбумина на 3 п/о день	0,074	0,886	0,775–1,012
Уровень альбумина на 5 п/о день	0,417	0,943	0,819–1,086
Уровень лейкоцитов до операции	0,979	1,003	0,779–1,293
Уровень лейкоцитов на 1 п/о день	0,434	1,040	0,942–1,149
Уровень лейкоцитов на 3 п/о день	0,839	0,986	0,863–1,127
Уровень лейкоцитов на 5 п/о день	0,808	0,982	0,850–1,135
Уровень лимфоцитов до операции	0,598	1,166	0,659–2,061
Уровень лимфоцитов на 1 п/о день	0,867	1,027	0,753–1,401
Уровень лимфоцитов на 3 п/о день	0,419	1,272	0,710–2,277
Уровень лимфоцитов на 5 п/о день	0,587	1,199	0,623–2,309
Уровень нейтрофилов до операции	0,470	0,880	0,622–1,245
Уровень нейтрофилов на 1 п/о день	0,667	1,025	0,916–1,146
Уровень нейтрофилов на 3 п/о день	0,687	0,970	0,835–1,126
Уровень нейтрофилов на 5 п/о день	0,656	0,962	0,812–1,140
Уровень тромбоцитов до операции	0,223	0,997	0,991–1,002
Уровень тромбоцитов на 1 п/о день	0,150	0,995	0,989–1,002
Уровень тромбоцитов на 3 п/о день	0,085	0,994	0,988–1,001
Уровень тромбоцитов на 5 п/о день	0,059	0,994	0,988–1,000

*Примечания. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, РЭА – раковый эмбриональный антиген, НД – не достигнуто, ХТ – химиотерапия, SII – Systemic Immune-Inflammation Index, СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 4
Влияние факторов на ОВ – многофакторный регрессионный анализ

Фактор риска	P	ОР*	95% ДИ*
Возраст	0,941	1,002	0,945–1,062
ИБС*	0,037	5,176	1,105–24,246
Инфаркт в анамнезе	0,556	1,370	0,480–3,907
ASAIII–IV	0,348	1,913	0,493–7,419
ECOG2–3	0,323	1,675	0,603–4,657
Лапароскопический доступ	0,153	0,349	0,082–1,480
pN+	0,014	3,073	1,251–7,545
Уровень белка крови до операции	0,088	0,935	0,865–1,010

*Примечания. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 5
Влияние факторов на БРВ – однофакторный регрессионный анализ

Фактор риска	P	ОР*	95% ДИ*
Локализация опухоли в ректосигмоидном отделе	0,230	1,507	0,771–2,946
Женский пол	0,016	0,438	0,224–0,856
Возраст	0,050	1,032	1,000–1,066
ИМТ*	0,324	0,966	0,901–1,035
Сахарный диабет	0,283	1,506	0,713–3,181
Гипертоническая болезнь	0,221	1,668	0,735–3,789
ИБС*	0,003	2,764	1,414–5,404
Инфаркт в анамнезе	0,399	1,499	0,585–3,840
Инсульт в анамнезе	0,414	1,634	0,502–5,315
Уровень РЭА*	0,037	1,045	1,003–1,090
Уровень СА19–9	0,929	1,002	0,967–1,037
ASAIII–IV	0,009	2,442	1,249–4,774
ECOG2–3	0,060	2,315	0,967–5,541
cT3–4	0,023	2,593	1,142–5,891
cN+	0,015	2,245	1,171–4,303
Протяженность опухоли	0,778	0,998	0,981–1,014
Лапароскопический доступ	0,049	0,353	0,125–0,996
Сохранение левой ободочной артерии	0,129	0,546	0,250–1,192
Пересечение нижней брыжеечной вены на уровне артерии	0,063	1,986	0,964–4,092
D3-лимфодиссекция	0,328	1,379	0,724–2,626
Мобилизация селезеночного изгиба	0,422	0,700	0,293–1,673
Длительность операции	0,454	1,002	0,997–1,007

Объем интраоперационной кровопотери	0,439	1,001	0,999–1,003
Несостоятельность анастомоза	0,540	1,562	0,376–6,486
Получение неоадьювантной ХТ*	0,982	0,977	0,134–7,122
pT3–4	0,023	2,593	1,142–5,891
pN+	0,015	2,245	1,171–4,303
Соотношение количества исследованных и пораженных лимфоузлов	0,020	8,025	1,380–46,668
Перинеуральная инвазия	0,010	2,354	1,227–4,514
Сосудистая инвазия	0,620	1,208	0,572–2,554
Лимфатическая инвазия	0,184	1,544	0,814–2,928
Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение до операции	0,281	0,817	0,566–1,180
Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение на 1 п/о день	0,625	0,985	0,926–1,047
Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение на 3 п/о день	0,194	0,925	0,821–1,041
Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение на 5 п/о день	0,591	0,962	0,837–1,107
Динамика нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения с 1 по 5 день	0,174	1,005	0,998–1,011
Тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение до операции	0,451	0,998	0,993–1,003
Тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение на 1 п/о день	0,275	0,998	0,995–1,002
Тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение на 3 п/о день	0,709	0,999	0,995–1,003
Тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение на 5 п/о день	0,966	1,000	0,996–1,004
Динамика тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения с 1 по 5 день	0,065	1,003	1,000–1,007
SII* до операции	0,464	1,000	0,999–1,001
SII* на 1 п/о день	0,552	1,000	1,000–1,000
SII* на 3 п/о день	0,208	1,000	0,999–1,000
SII* на 5 п/о день	0,372	1,000	0,999–1,000
Динамика SII* с 1 по 5 день	0,184	1,004	0,998–1,009
Уровень СРБ* на 3 п/о день	0,615	0,999	0,994–1,004
Уровень СРБ* на 5 п/о день	0,233	1,003	0,998–1,009
Динамика уровня СРБ* с 3 по 5 день	0,798	1,000	0,997–1,003
Уровень гемоглобина до операции	0,210	0,989	0,973–1,006
Уровень гемоглобина на 1 п/о день	0,352	0,992	0,974–1,009
Уровень гемоглобина на 3 п/о день	0,840	0,998	0,980–1,016
Уровень гемоглобина на 5 п/о день	0,501	0,994	0,976–1,012
Уровень белка крови до операции	0,282	0,972	0,922–1,024
Уровень белка крови на 1 п/о день	0,672	1,012	0,957–1,070
Уровень белка крови на 3 п/о день	0,517	1,017	0,967–1,069
Уровень белка крови на 5 п/о день	0,968	0,999	0,938–1,063
Уровень альбумина до операции	0,682	0,983	0,907–1,066
Уровень альбумина на 1 п/о день	0,593	0,980	0,911–1,055
Уровень альбумина на 3 п/о день	0,940	1,044	0,913–1,103
Уровень альбумина на 5 п/о день	0,849	0,988	0,870–1,122
Уровень лейкоцитов до операции	0,867	1,017	0,836–1,238
Уровень лейкоцитов на 1 п/о день	0,612	1,021	0,941–1,108
Уровень лейкоцитов на 3 п/о день	0,362	0,947	0,843–1,064
Уровень лейкоцитов на 5 п/о день	0,414	0,947	0,832–1,079
Уровень лимфоцитов до операции	0,268	1,293	0,821–2,036
Уровень лимфоцитов на 1 п/о день	0,799	1,032	0,809–1,317
Уровень лимфоцитов на 3 п/о день	0,540	1,159	0,723–1,857
Уровень лимфоцитов на 5 п/о день	0,828	0,941	0,544–1,629
Уровень нейтрофилов до операции	0,521	0,917	0,702–1,196
Уровень нейтрофилов на 1 п/о день	0,969	0,998	0,909–1,096
Уровень нейтрофилов на 3 п/о день	0,300	0,936	0,836–1,061
Уровень нейтрофилов на 5 п/о день	0,513	0,955	0,830–1,097
Уровень тромбоцитов до операции	0,835	1,000	0,996–1,003
Уровень тромбоцитов на 1 п/о день	0,379	0,998	0,994–1,002
Уровень тромбоцитов на 3 п/о день	0,651	0,999	0,995–1,003
Уровень тромбоцитов на 5 п/о день	0,116	0,996	0,992–1,001

*Примечания. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, РЭА – раково-эмбриональный антиген, НД – не достигнуто, ХТ – химиотерапия, SII – Systemic Immune-Inflammation Index, СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 6
Влияние факторов на БРВ – многофакторный регрессионный анализ

Фактор риска	P	ОР*	95% ДИ*
Женский пол	0,014	0,019	0,001–0,451
Возраст	0,604	0,983	0,921–1,049
ИБС*	0,533	0,597	0,118–3,023
Уровень РЭА*	0,014	1,116	1,022–1,218
ASAIII–IV	0,153	3,113	0,655–14,786
cT3–4	0,857	1,148	0,256–5,149
cN+	0,503	1,482	0,469–4,685
Лапароскопический доступ	0,420	0,456	0,068–3,073
pT3–4	0,122	5,075	0,648–39,764
pN+	0,600	1,610	0,271–9,556
Соотношение количества исследованных и пораженных лимфоузлов	0,180	66,259	0,144–30443,956
Периневральная инвазия	0,812	1,201	0,265–5,456

*Примечания. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ИБС – ишемическая болезнь сердца, РЭА – раковый эмбриональный антиген.

В многофакторный анализ влияния на БРВ были включены критерии с индексом достоверности $p < 0,05$. Данные многофакторного анализа представлены в таблице 6.

По данным проведенного многофакторного анализа, достоверное влияние на БРВ сохранили следующие параметры: женский пол – (ОР 0,019; 95%ДИ 0,001–0,451; $p=0,014$) и уровень РЭА (ОР 1,116; 95%ДИ 1,022–1,218; $p=0,014$).

Обсуждение

При оценке факторов прогноза ОВ и БРВ больных раком левых отделов толстой кишки нами не было установлено достоверного влияния критериев анализа крови и вычисляемых гематологических индексов на отдаленные результаты лечения.

По данным нашей работы, 3-летняя ОВ составила 85,6%, 3-летняя БРВ – 78,7%. По данным систематического обзора Naram A. с соавт., включающем 19 исследований (10259 пациентов), 3-летняя ОВ составила от 61,8% до 77,8%, однако, в большинстве работ оценивалась 5-летняя ОВ, которая составляла от 25% до 92,5% [7].

По данным нашего исследования, на показатели ОВ достоверно влияли следующие факторы: ИБС (ОР 5,176; 95%ДИ 1,105–24,246; $p=0,037$) и стадия pN+ (ОР 3,073; 95%ДИ 1,251–7,545; $p=0,014$). В нашей работе нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение не показало достоверного влияния на показатели ОВ, однако, значение данного показателя на 3 день после операции имело тенденцию к влиянию на ОВ (ОР 0,889; 95%ДИ 0,756–1,045; $p=0,155$). Согласно проведенному нами однофакторному анализу влияния на ОВ, тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение на 3 послеоперационный день было близко к достоверному (ОР 0,993; 95%ДИ 0,986–1,000; $p=0,051$).

По данным мета-анализа Hongcai Li с соавт. (5897 пациентов), повышенный уровень уровня нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения имел влияние на ОВ (ОР 1,43; 95%ДИ 1,15–1,76; $p=0,001$) [8]. В ретроспективном исследовании Yaqi Li с соавт. (5336 пациентов), уровень нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения $> 2,72$ был связан со снижением показателей ОВ, кроме того, достоверное влияние показал и уровень тромбоцитарно-

лимфоцитарного соотношения $> 219,00$ ($p < 0,001$) [9]. Также, в исследовании Woo Jin Choi с соавт. (549 пациентов) высокие уровни нейтрофильно-лимфоцитарного ($\geq 2,6$) и тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношений (≥ 295) влияли на ухудшение показателя ОВ (ОР 2,25; 95%ДИ 1,54–3,29; $p < 0,001$ и ОР 1,81; 95%ДИ 1,06–3,06; $p=0,028$, соответственно) [10]. По данным работы Yongxi Song с соавт. (1744 пациентов), значение нейтрофильно-лимфоцитарного показателя менее 2,0 было связано с ухудшением показателей ОВ (ОР 0,758; 95%ДИ 0,598–0,960; $p=0,021$) [11]. В исследовании Mert Mahsuni Sevinc с соавт. (347 пациентов) влияние тром-

боцитарно-лимфоцитарного и нейтрофильно-лимфоцитарного соотношений на ОВ также было статистически значимо (95%ДИ 1,00–1,003; $p=0,004$ и 95%ДИ 0,99–1,083; $p=0,054$, соответственно) [12].

Согласно полученным нами результатам, достоверное влияние на БРВ имели следующие факторы: женский пол (ОР 0,019; 95%ДИ 0,001–0,451; $p=0,014$) и уровень РЭА (ОР 1,116; 95%ДИ 1,022–1,218; $p=0,014$). Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение на 3 п/о день не показало достоверного влияния на БРВ (ОР 0,925; 95%ДИ 0,821–1,041; $p=0,194$), однако, отмечалась тенденция к наличию влияния динамики тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения с 1 по 5 день (ОР 1,003; 95%ДИ 1,000–1,007; $p=0,065$). По данным мета-анализа Hongcai Li с соавт., повышенный уровень нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения влиял на БРВ (ОР 1,54; 95%ДИ 1,18–2,02; $p=0,002$) [8].

Согласно проведенному Woo Jin Choi с соавт. многофакторному анализу статистически значимое влияние на БРВ отмечалось у показателя нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (ОР 1,59; 95%ДИ 1,1–2,28; $p=0,013$) [10]. Согласно статье Xiaoli Zhan с соавт. (125 пациентов) на БРВ, так же как и в нашей работе достоверно влиял уровень РЭА (ОР 3,652; 95%ДИ 1,630–8,179; $p=0,002$), а также нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (ОР 2,229; 95%ДИ 1,012–4,911; $p=0,047$), помимо этого, уровень РЭА также влиял и на ОВ (ОР 3,713; 95%ДИ 1,396–9,873; $p=0,009$) [4].

Преимуществом нашей работы является то, что, помимо наиболее часто используемых в прогностических моделях результатах анализа крови, мы также оценили влияние индексов соотношения показателей крови, а также их динамики.

Недостатком нашего исследования является его ретроспективный характер. Помимо этого, для большей репрезентативности результатов анализ данных 187 пациентов недостаточен, необходим анализ большего числа больных.

Только гипопроотеинемия на дооперационном этапе негативно влияла на ОВ при однофакторном анализе, достоверность терялась при построении многофакторной модели. Следует также отметить, что ряд критериев (пол,

возраст, наличие ИБС и инфаркт в анамнезе, уровень РЭА, ASA, стадия cT и cN, лапароскопический доступ, стадия pT и pN, соотношение количества исследованных и пораженных лимфоузлов, перинеуральная инвазия, статус ECOG, уровень белка крови до операции) имели тенденцию к достоверности при однофакторном анализе. Можно предположить, что их изучение на более широкой популяции пациентов с более высокой медианой наблюдения может в последующем принести новую информацию.

Выводы

По итогам нашей работы были получены важные результаты по оценке влияния гематологических прогностических индексов и их динамики на исходы у больных раком дистальных отделов левой половины толстой кишки после радикального хирургического вмешательства.

Несмотря на отсутствие достоверного влияния прогностических индексов на отдаленные результаты по данным многофакторного анализа, отмечалась тенденция к наличию связи нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения на 3 послеоперационный день и показателей ОВ и БРВ. Кроме того, отмечалась тенденция к наличию влияния тромбоцитарно-лимфоцитарного соотношения после операции на отдаленные результаты лечения. При этом значимым фактором прогноза ОВ было наличие ИБС, что говорит о необходимости своевременного направления пациентов с сопутствующими заболеваниями кардиологам для коррекции сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ожидаемо поражение регионарных лимфатических узлов было фактором негативного прогноза ОВ. Онкомаркер РЭА в нашей работе подтвердил свое влияние на БРВ. Также отмечено, что женский пол благоприятный фактор БРВ в нашей популяции.

Полученные нами данные могут быть использованы при определении прогноза у больных раком левой половины толстой кишки и могут помочь определить дальней-

шую тактику лечения после радикального хирургического вмешательства, и, возможно, интенсификацию терапии. Тем не менее, для повышения достоверности результатов необходимо продолжить накопление материала в рамках проспективного рандомизированного клинического исследования.

Список литературы / References

1. Гордеев С. и др. Резолюция круглого стола «Возможности модификации факторов риска прогрессирования колоректального рака в рекомендациях профессиональных сообществ» // Хирургия и онкология. 2025. Т. 15, № 3. С. 22–26. Gordeev S. et al. Resolution of the round table "Possibilities of modifying risk factors for colorectal cancer progression in the recommendations of professional communities" // Surgery and oncology. 2025. Vol. 15, No. 3. P. 22–26. (In Russ.).
2. Ishizuka M. et al. Clinical significance of the C-reactive protein to albumin ratio for survival after surgery for colorectal cancer // Annals of Surgical Oncology. – 2016. – Vol. 23, No. 3. – P. 900–907.
3. Guo D. et al. Preoperative to postoperative change in neutrophil-to-lymphocyte ratio predict survival in colorectal cancer patients // Future Oncology. – 2018. – Vol. 14, No. 12. – P. 1187–1196.
4. Zhan X. et al. Combined detection of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and CEA as an independent prognostic factor in nonmetastatic patients undergoing colorectal cancer resection is superior to NLR or CEA alone // BioMed Research International. – 2017. – 2017, No. 1. – Art. ID3809464.
5. Li H. et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a more valuable prognostic factor than platelet-to-lymphocyte ratio for nonmetastatic rectal cancer // International Immunopharmacology. – 2016. – Vol. 40. – P. 327–331.
6. Гордеев С. и др. Изменения в клинических рекомендациях по лечению колоректального рака в 2024 году // Хирургия и онкология. 2024. Т. 14, № 1. С. 21–31. Gordeev S. et al. Changes in clinical guidelines for the treatment of colorectal cancer in 2024 // Surgery and oncology. 2024. Vol. 14, No. 1. P. 21–31. (In Russ.).
7. Haram A. et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review // Journal of Surgical Oncology. – 2017. – Vol. 115, No. 4. – P. 470–479.
8. Li H., Zhao Y., Zheng F. Prognostic significance of elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio for patients with colorectal cancer undergoing curative surgery: a meta-analysis // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98, No. 3. – P. e14126.
9. Li Y. et al. Nomograms for predicting prognostic value of inflammatory biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection // International Journal of Cancer. – 2016. – Vol. 139, No. 1. – P. 220–231.
10. Choi W. J. et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a better prognostic serum biomarker than platelet-to-lymphocyte ratio in patients undergoing resection for nonmetastatic colorectal cancer // Annals of Surgical Oncology. – 2015. – Vol. 22, Suppl. 3. – P. 603–613.
11. Song Y. et al. The preoperative neutrophil to lymphocyte ratio is a superior indicator of prognosis compared with other inflammatory biomarkers in resectable colorectal cancer // BMC Cancer. – 2017. – Vol. 17, No. 1. – Art. 744.
12. Kinaci E. et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as new prognostic factors for patients with colorectal cancer // Journal of BUON: Official Journal of the Balkan Union of Oncology. – 2016. – Vol. 21, No. 5. – P. 1153–1157.

Статья поступила / Received 24.12.2025

Получена после рецензирования / Revised 25.12.2025

Принята в печать / Accepted 01.02.2026

Сведения об авторах

Сиволоб Максим Дмитриевич, врач-онколог онкологического отделения № 2, заведующий приемным отделением № 8¹. SPIN: 5871-1872. AuthorID: 1277533. ORCID: 0000-0001-8773-7475

Поликарпова Светлана Борисовна, д.м.н., профессор кафедры онкологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского². SPIN: 6801-7492. AuthorID: 411616. ORCID: 0000-0003-3621-7394

Ерыгин Дмитрий Валерьевич, д.м.н., заместитель главного врача по онкологии, заведующий онкологическим отделением № 2¹. SPIN: 3155-6227. AuthorID: 149347. ORCID: 0000-0002-7278-8525

Лебедько Максим Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник, врач-колопроктолог хирургического отделения онкоколопроктологии № 74³. SPIN: 5424-3894. AuthorID: 1160848. ORCID: 0000-0002-3987-9361

Трищенко Сергей Юрьевич, врач-онколог, хирург, колопроктолог отделения колопроктологии Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии². SPIN: 1759-4160. AuthorID: 1229863. ORCID: 0000-0002-8019-0961

Орозбеков Арзымат Орозбекович, аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии². ORCID: 0009-0000-3829-839X

About authors

Sivolob Maxim D., oncologist at Oncology Dept No 2, head of Admissions Dept No 8¹. SPIN: 5871-1872. AuthorID: 1277533. ORCID: 0000-0001-8773-7475

Polikarpova Svetlana B., Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Oncology of N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine No 2². SPIN: 6801-7492. AuthorID: 411616. ORCID: 0000-0003-3621-7394

Erygin Dmitry V., Dr Med Sci (habil.), deputy chief physician for Oncology, head of Oncology Dept No 2¹. SPIN: 3155-6227. AuthorID: 149347. ORCID: 0000-0002-7278-8525

Lebedko Maxim S., PhD Med Sci, researcher, proctologist at Surgical Dept of Oncocoloproctology No. 74³. SPIN: 5424-3894. AuthorID: 1160848. ORCID: 0000-0002-3987-9361

Trishchenkov Sergey Yu., oncologist, surgeon, proctologist at Proctology Dept of Clinic of Proctology and Minimally Invasive Surgery². SPIN: 1759-4160. Author ID: 1229863. ORCID: 0000-0002-8019-0961

Orozbekov Arzymat O., postgraduate student at Dept of Oncology, Radiotherapy, and Reconstructive Surgery². ORCID: 0009-0000-3829-839X

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

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

³ ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Автор для переписки: Сиволоб Максим Дмитриевич. E-mail: maksim-sivlb@rambler.ru

Corresponding author: Sivolob Maxim D. E-mail: maksim-sivlb@rambler.ru

Для цитирования: Сиволоб М.Д., Поликарпова С.Б., Ерыгин Д.В., Лебедько М.С., Трищенко С.Ю., Орозбеков А.О. Анализ факторов прогноза выживаемости у больных раком левых отделов толстой кишки с включением данных вычисляемых гематологических индексов. Медицинский алфавит. 2026; (8): 29–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-29-37>

For citation: Sivolob M. D., Polikarpova S. B., Erygin D. V., Lebedko M. S., Trishchenkov S. Yu., Orozbekov A. O. Analysis of prognostic factors for survival in patients with cancer of the left colon including data from calculated hematological indices. Medical alphabet. 2026; (8): 29–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-29-37>

Клиническое значение микро- и макрокальцификатов при узловых образованиях щитовидной железы (по данным мультипараметрического ультразвукового исследования и морфологической верификации)

Л. А. Тимофеева^{1,2}, Ю. К. Александров³, А. О. Юманов¹, С. С. Алексеев¹

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

² БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия

³ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Кальцификаты являются одним из ключевых ультразвуковых признаков в стратификации риска узловых образований щитовидной железы (ЩЖ), однако их интерпретация остается предметом дискуссий из-за неоднозначной прогностической значимости в зависимости от морфологического типа.

Цель исследования. Оценить прогностическую значимость микро- и макрокальцификатов в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ различного гистологического строения на основе сопоставления данных мультипараметрического ультразвукового исследования (УЗИ) и патоморфологического анализа.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование, включившее 243 пациента с узловой патологией ЩЖ (102 – коллоидный зоб, 62 – аденома, 79 – рак). Всем пациентам до операции выполнялось мультипараметрическое УЗИ (В-режим, цветное доплеровское картирование) с классификацией кальцификатов на микро- (<1 мм) и макрокальцификаты (≥1 мм). Выполнен корреляционный анализ (т Кендалла), ROC-анализ и логистическая регрессия.

Результаты. Кальцификаты выявлены у 56,8% пациентов. Микрокальцификаты достоверно чаще встречались при раке ЩЖ (45,7% против 1,6% при зобе; $p < 0,001$) и значимо коррелировали с категориями TI-RADS высокого риска ($t = 0,327$; $p = 0,020$). Макрокальцификаты преобладали при коллоидном зобе (48,2% против 24,3% при раке; $p < 0,001$) и не имели значимой корреляции с категорией TI-RADS при злокачественных узлах ($p = 0,970$). При аденомах признак «кальцификаты» не достигал статистической значимости ($p = 0,465$). ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую ценность признака для дифференцировки коллоидного зоба и рака ($AUC = 0,956$) и умеренную – для аденом и рака ($AUC = 0,860$).

Выводы. Микрокальцификаты являются высокоспецифичным предиктором злокачественности и требуют обязательного проведения тонкоигольной аспирационной биопсии. Макрокальцификаты ассоциированы преимущественно с доброкачественными процессами и не имеют самостоятельного прогностического значения. При аденомах интерпретация кальцификатов должна проводиться только в комплексе с другими ультразвуковыми признаками.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа, узловые образования, кальцификаты, микрокальцификаты, макрокальцификаты, TI-RADS, мультипараметрическое УЗИ, дифференциальная диагностика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical significance of micro- and macrocalcifications in thyroid nodules (based on multiparametric ultrasound and morphological verification)

L. A. Timofeeva^{1,2}, Yu. K. Aleksandrov³, A. O. Yumanov¹, S. S. Alekseev¹

¹ I. N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

² City Clinical Hospital No. 1, Cheboksary, Russia

³ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

SUMMARY

Background. Calcifications are a key ultrasound feature in the risk stratification of thyroid nodules, but their interpretation remains debated due to ambiguous prognostic significance depending on the morphological type.

Objective. To assess the prognostic significance of micro- and macrocalcifications in the differential diagnosis of thyroid nodules of various histological types (colloid goiter, adenoma, carcinoma) based on a comparison of multiparametric ultrasound (US) data and pathomorphological examination.

Materials and methods. A retrospective cohort study included 243 patients with thyroid nodules (102 – colloid goiter, 62 – adenoma, 79 – carcinoma). All patients underwent preoperative multiparametric US (B-mode, color Doppler mapping) with classification of calcifications into micro- (<1 mm) and macrocalcifications (≥1 mm). Correlation analysis (Kendall's τ), ROC analysis, and logistic regression were performed.

Results. Calcifications were detected in 56.8% of patients. Microcalcifications were significantly more frequent in thyroid carcinomas (45.7% vs 1.6% in goiter; $p < 0,001$) and significantly correlated with high-risk TI-RADS categories ($t = 0,327$; $p = 0,020$). Macrocalcifications predominated in colloid goiter (48.2% vs. 24.3% in carcinoma; $p < 0,001$) and showed no significant correlation with TI-RADS category in malignant nodules ($p = 0,970$). In adenomas, the «calcifications» sign did not reach statistical significance ($p = 0,465$). ROC analysis confirmed high diagnostic value of the sign for differentiating colloid goiter and carcinoma ($AUC = 0,956$) and moderate value for adenomas and carcinoma ($AUC = 0,860$).

Conclusions. Microcalcifications are a highly specific predictor of malignancy and require mandatory fine-needle aspiration biopsy. Macrocalcifications are predominantly associated with benign processes and have no independent prognostic value. In adenomas, calcifications should be interpreted only in conjunction with other ultrasound features.

KEYWORDS: thyroid gland, nodular lesions, calcifications, microcalcifications, macrocalcifications, TI-RADS, multiparametric ultrasound, differential diagnosis.

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

Введение

Современная стратегия ультразвуковой диагностики узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) неразрывно связана с использованием систем стратификации риска, среди которых наиболее распространенными являются версии TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) – ACR TI-RADS, EU-TIRADS, K-TIRADS [1–3], а также китайская версия C-TIRADS [4]. Использование этих систем позволяет стандартизировать описание серозных признаков и унифицировать тактику ведения пациентов [6]. Следует отметить, что, несмотря на широкое распространение зарубежных версий TI-RADS, в российской практике сохраняются методические особенности интерпретации ультразвуковых признаков [1, 5].

Одним из ключевых, но и наиболее дискуссионных ультразвуковых маркеров в этой системе является наличие кальцификации. Согласно действующим рекомендациям, выявление микрокальцификатов является значимым ультразвуковым признаком злокачественности, что обуславливает повышение категории TI-RADS [7, 8]. В то же время макрокальцификаты могут встречаться как при доброкачественных, так и при злокачественных новообразованиях ЩЖ, что требует более дифференцированного подхода к их интерпретации. Более того, появляются данные, ставящие под сомнение традиционную оценку макрокальцификатов: в недавнем исследовании L. B. Walter et al. (2025) предложено пересмотреть их роль в системе ACR TI-RADS и влияние на отбор узлов для биопсии [9]. Вместе с тем результаты исследования E. David et al. (2025) подтверждают, что кальцификаты в целом остаются значимым признаком при сравнении различных версий TI-RADS [3].

Существующие противоречия в интерпретации кальцификатов обусловлены несколькими факторами. Во-первых, генез отложения солей кальция в ткани ЩЖ различен: они могут возникать вследствие некроза, фиброза или являться продуктом секреции опухолевых клеток (псаммомные тельца при папиллярном раке). [10]. Во-вторых, разрешающая способность ультразвуковых аппаратов и субъективность интерпретации, связанная с опытом врача-диагноста, не всегда позволяют четко дифференцировать истинные микрокальцинаты от артефактов. В связи с этим, изолированная фиксация наличия «кальцинатов» без учета их морфологического типа и сопутствующей ультразвуковой картины может приводить как к гипердиагностике, так и к ложноположительным результатам тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАПБ) [11, 12]. Так, в исследовании V.A.N. Angelopoulou et al. (2025), несмотря на высокую частоту выявления кальцификатов (60,8% узлов), отмечено, что их прогностическая ценность требует дальнейшего изучения в корреляции с цитологическими данными [12].

До настоящего времени остается открытым вопрос о прогностической значимости различных типов кальцификации в зависимости от гистологического строения узла. В частности, недостаточно данных о специфичности признака «кальцификаты» для дифференциальной диагностики между фолликулярной аденомой и фолликулярным вариантом папиллярного рака [13]. Указанные

обстоятельства определяют необходимость мультипараметрического подхода к анализу данного признака с корреляцией ультразвуковых паттернов и патоморфологических данных.

Цель исследования

Оценить прогностическую значимость различных типов кальцификации (микро- и макрокальцификаты) в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ различного гистологического строения (коллоидный зоб, аденома, рак) на основе сопоставления данных мультипараметрического УЗИ и патоморфологического исследования.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование, включавшее анализ результатов предоперационного обследования и послеоперационного морфологического заключения пациентов с узловой патологией ЩЖ. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение диагностических процедур и использование данных в научных целях.

В исследование включены 243 пациента, оперированных по поводу узловых образований ЩЖ.

Критерии включения

- наличие узлового образования ЩЖ, подтвержденного данными УЗИ;
- наличие предоперационного протокола мультипараметрического УЗИ с детальным описанием структуры узла (включая наличие/отсутствие кальцификатов);
- наличие послеоперационного патоморфологического заключения с верификацией гистологического типа образования;
- информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения

- отсутствие в истории болезни полных данных ультразвукового или морфологического исследования;
- неинформативные цитологические/гистологические препараты;
- рецидивные узлы (после ранее перенесенных операций на ЩЖ).

Среди 243 пациентов преобладали женщины – 218 (89,7%), мужчин было 25 (10,3%). Средний возраст пациентов составил $55,53 \pm 10,23$ года (от 18 до 86 лет). По результатам планового патоморфологического исследования операционного материала пациенты были распределены на три группы: 1-ю группу составили 102 пациента с узловым коллоидным зобом, 2-ю группу – 62 пациента с аденомами ЩЖ, 3-ю группу – 79 пациентов с различными гистологическими типами рака ЩЖ (папиллярный, фолликулярный и др.).

Всем пациентам до оперативного вмешательства проводилось УЗИ органов шеи на аппаратах экспертного класса AplioXG (Toshiba, Япония) и SonoScape (Китай) с использованием широкополосных линейных датчиков с диапазоном частот 7–14 МГц. Исследование выполнялось по стандартизированному протоколу

мультипараметрического УЗИ, включавшему серошкальное сканирование (В-режим) для оценки эхогенности, контуров, формы и внутренней структуры узла и цветовой доплеровское картирование (ЦДК) для оценки характера васкуляризации [14].

Особое внимание уделялось выявлению гиперэхогенных структур с высокой акустической плотностью. Кальцификаты классифицировались на:

- микрокальцификаты (точечные гиперэхогенные включения размером менее 1 мм, без акустической тени);
- макрокальцификаты (включения размером 1 мм и более, часто с наличием акустической тени или без нее).

Все выявленные ультразвуковые признаки (эхогенность, форма, контуры, наличие кальцификатов, тип васкуляризации) фиксировались в протоколе, после чего каждому узлу присваивалась категория риска по шкале TI-RADS (в соответствии с классификацией ACR TI-RADS) и рекомендациями, изложенными в методических пособиях [1, 5, 15].

Золотым стандартом диагностики являлось гистологическое исследование операционного материала (после тиреоидэктомии или резекции ЩЖ). Патоморфологический анализ проводился в условиях патологоанатомического отделения. Фиксировалось наличие кальцинированных структур, холестериновых гранул, псаммальных телец

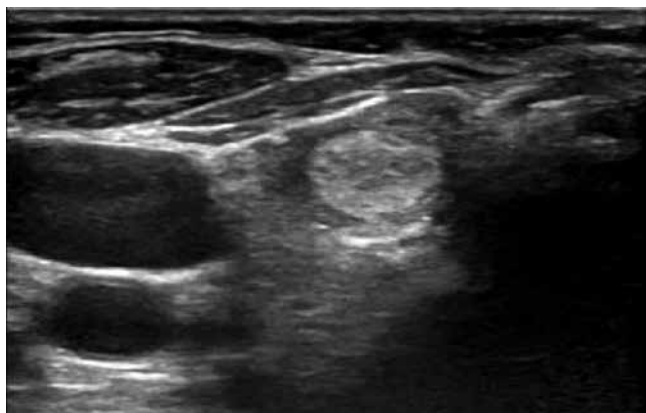


Рисунок 1. УЗИ ЩЖ (В-режим). Фоликулярный коллоидный зоб

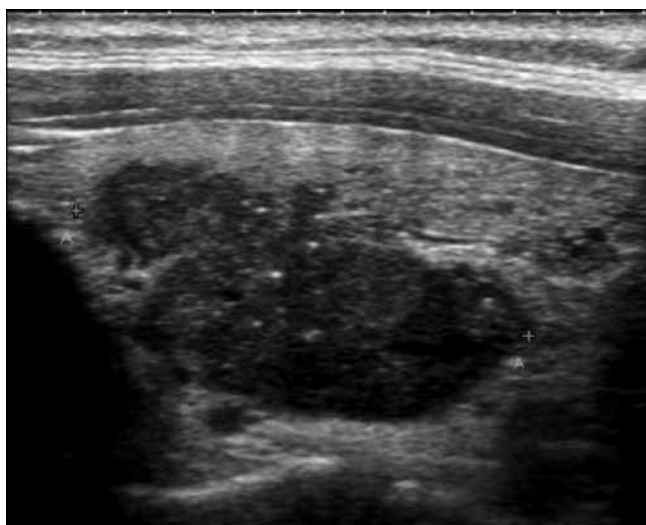


Рисунок 2. УЗИ ЩЖ (В-режим). Папиллярный рак ЩЖ

и других признаков кальцификации в ткани узла и окружающей паренхиме.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ StatSoft STATISTICA 10.0 и Microsoft Excel 2016. Количественные признаки, подчиняющиеся нормальному распределению (проверка по критерию Колмогорова–Смирнова), представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для сравнения групп по качественным признакам использовался точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ ультразвуковых признаков с морфологическим диагнозом проводился с расчетом коэффициента ранговой корреляции τ Кендалла (для порядковых переменных). Для оценки диагностической значимости признака «кальцификаты» использовался ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC – Area Under Curve) и ее 95 % доверительного интервала. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

При анализе серошкальных изображений ЩЖ у 243 пациентов установлено, что гиперэхогенные узлы (без признаков кальцификации) встречались в 4,7 % наблюдений. Все они были верифицированы как доброкачественные образования. На *рисунке 1* представлен типичный пример такого образования: однородный гиперэхогенный узел правой доли ЩЖ с ровными четкими контурами без акустической тени, который по данным патоморфологического исследования оказался фолликулярным коллоидным зобом.

У 138 (56,8 %) пациентов в структуре узлов выявлены гиперэхогенные включения, расцененные как кальцификаты. Данный признак встречался во всех трех гистологических группах, однако его частота и морфологические характеристики существенно различались.

Проведенный анализ позволил систематизировать кальцификаты по их размеру и распространенности (единичные и множественные). На *рисунке 2* представлен типичный случай папиллярного рака ЩЖ: в левой доле визуализируется неоднородный гипоэхогенный узел с неровным, но четким контуром и множественными мелкими гиперэхогенными включениями (микрокальцификатами), которые при гистологическом исследовании оказались псаммальными тельцами.

Установлено, что микрокальцификаты (менее 1 мм) достоверно чаще выявлялись в узлах, соответствующих категориям высокого риска (TIRADS 4 и 5), тогда как макрокальцификаты (≥ 1 мм) распределялись более равномерно. При узловом коллоидном зобе доля микрокальцификатов составила лишь 1,6 %, тогда как макрокальцификаты наблюдались в 48,2 % случаев. При раке ЩЖ соотношение было противоположным: микрокальцификаты выявлены в 45,7 % узлов, макрокальцификаты – в 24,3 % ($p < 0,001$ для всех сравнений). В группе аденом кальцификаты встречались реже и не имели столь выраженной связи с размером включений.

На основе систематизации ультразвуковых паттернов все узлы были распределены по категориям TIRADS (*рис. 3*).

В категорию TIRADS 2 вошли 24,6 % образований (преимущественно коллоидные узлы без подозрительных

признаков), в TIRADS 3–9,0% (гиперэхогенные узлы и узлы с макрокальцинатами), в TIRADS 4–56,9% (образования с умеренным риском, часто содержащие микрокальцификаты), в TIRADS 5–9,5% (узлы с высокой вероятностью злокачественности, включая все случаи с множественными микрокальцификатами).

Для оценки вклада различных ультразвуковых признаков в итоговую категорию TIRADS при разных морфологических типах узлов проведен корреляционный анализ по методу Кендалла, результаты которого представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что в группе рака ЩЖ наиболее сильная корреляционная связь с категорией TIRADS выявлена для признака изменения формы («высота > ширины») ($\tau=0,511$; $p=0,0085$). Признак «микрокальцификаты» также продемонстрировал статистически значимую положительную корреляцию ($\tau=0,327$; $p=0,0202$). Напротив, макрокальцификаты не имели значимой связи с категорией TIRADS ($p=0,970$), что подтверждает их меньшую специфичность в отношении злокачественности. Лимфаденопатия, как ожидалось, также значимо коррелировала с высокой категорией риска ($\tau=0,244$; $p=0,0062$).

В группах доброкачественных образований (коллоидный зоб и аденомы) значимых корреляций микрокальцификатов с категорией TIRADS не обнаружено, однако макрокальцификаты слабо, но положительно коррелировали с категорией TIRADS 3 ($p<0,05$), что отражает их учет в системе стратификации как признака, умеренно повышающего риск.

Для определения диагностической ценности признака «кальцификаты» в дифференциальной диагностике различных нозологических форм выполнен ROC-анализ.

При оценке диагностической эффективности признака «кальцификаты» с помощью ROC-анализа установлено, что в дифференциации коллоидного зоба и аденом значение AUC достигло 0,785 (95% ДИ 0,69–0,88), что свидетельствует о хорошем качестве теста. Однако высокая частота ложноположительных результатов не позволяет рекомендовать его изолированное применение для данной пары.

В отличие от этого, при различении коллоидного зоба и рака ЩЖ диагностическая ценность признака оказалась значительно выше: AUC составил 0,956 (95% ДИ 0,92–0,99). Полученные данные служат обоснованием для выполнения ТАПБ во всех случаях обнаружения кальцификатов в узле.

Иная картина наблюдалась при сопоставлении аденом и карцином ЩЖ. Значение AUC для признака «кальцификаты» составило 0,860 (95% ДИ 0,79–0,93), что расценено как умеренная диагностическая эффективность. При включении данного признака в логистическую регрессионную модель (табл. 2) его вклад не достиг порога статистической значимости (коэффициент Wald=0,5346; $p=0,4647$).

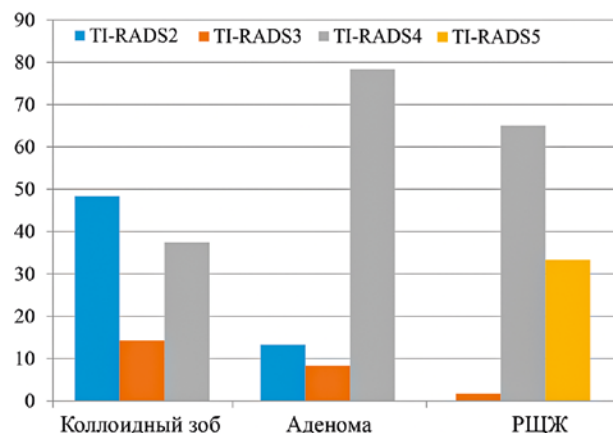


Рисунок 3. Распределение узловых образований ЩЖ с различным морфологическим строением по категориям TI-RADS

Напротив, интегральная оценка по системе TI-RADS продемонстрировала высокую прогностическую значимость (Wald=28,2151; $p<0,0001$).

Таким образом, результаты исследования подтверждают гетерогенность ультразвукового признака «кальцификаты». Микрокальцификаты являются высокоспецифичным маркером злокачественности (особенно папиллярного рака), тогда как макрокальцификаты чаще ассоциированы с доброкачественными процессами, хотя и требуют настороженности. Наибольшую диагностическую трудность представляет интерпретация кальцификатов при аденомах ЩЖ, где данный признак не имеет самостоятельного прогностического значения и должен оцениваться только в комплексе с другими ультразвуковыми характеристиками.

Проведенное исследование подтверждает гетерогенность ультразвукового признака «кальцификаты» и его неодинаковую диагностическую значимость в зависимости от морфологического типа узлового образования ЩЖ. Полученные данные согласуются с современными

Таблица 1
Матрица коэффициентов ранговой корреляции τ Кендалла между ультразвуковыми признаками и категорией TI-RADS у пациентов с раком ЩЖ

Пара переменных	Kendall Tau Корреляции (Pak) MD pairwise deleted Отмеченные корреляции значимы при $p<0,05$				
	Valid N	Kendall Tau	Z	p-value	p-exact 1-tailed
Эхогенность & Tirads	60	0,080466	0,90838	0,363679	–
Повышенная васкуляризация & Tirads	60	0,003666	0,04139	0,966985	–
Форма «высота > ширины» & Tirads	60	0,510878	2,70325	0,008522	–
Микрокальцификаты & Tirads	60	0,3273473	2,78722	0,020208	–
Макрокальцификаты & Tirads	60	0,003317	0,03744	0,970132	–
Кальцификация & Tirads	60	–0,039152	–0,44198	0,065852	–
Лимфаденопатия & Tirads	60	0,243766	3,42216	0,006217	–
Размер & Tirads	60	–0,172343	–1,94557	0,051706	–

Таблица 2
Результаты логистической регрессионной модели для пары «аденома – рак ЩЖ»: сравнение прогностической значимости системы TI-RADS и признака «кальцификаты»

Переменные	Коэффициент	Стандартная ошибка	Коэффициент Wald	p
TI-RADS	1,52857	0,28777	28,2151	<0,0001
Кальцификаты	0,36240	0,49563	0,5346	0,4647
Constant	–44,17108	50,23051	0,7733	0,3792

представлениями о роли кальцификации в стратификации риска узлов ЩЖ и одновременно подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к интерпретации микро- и макрокальцификатов.

Выявленная в нашем исследовании сильная корреляция микрокальцификатов с категорией TI-RADS при раке ЩЖ ($\tau=0,327$; $p=0,0202$) полностью соответствует данным систематического обзора Y. Liu et al. (2025), которые показали, что микрокальцификаты и неровные контуры являются наиболее значимыми предикторами злокачественности с отношением шансов 39,47 для неровных контуров [16]. Авторы подчеркивают, что комбинация гипоехогенности, микрокальцификатов и нечетких контуров обеспечивает наивысшую диагностическую точность при раннем выявлении рака ЩЖ [16]. Наши результаты уточняют эти данные: микрокальцификаты сохраняют свою прогностическую значимость даже при учете других признаков, однако в иерархии корреляционных связей при раке они уступают лишь изменению формы узла («высота > ширины»).

Вопрос о значении изолированных макрокальцификатов остается предметом активных дискуссий. В нашем исследовании макрокальцификаты не показали значимой корреляции с категорией TI-RADS при раке ($p=0,970$), но были характерны для узлового коллоидного зоба (48,2%). Сходные результаты были получены ранее M. J. Kim et al. (2008), которые отметили, что изолированные макрокальцификаты без дополнительных подозрительных признаков не являются надежным предиктором злокачественности [10]. Это также согласуется с позицией Американской тиреоидной ассоциации (ATA, 2015), согласно которой наличие изолированных интранодулярных макрокальцификатов не является последовательным признаком злокачественности [8]. Однако I. Sengul et al. (2025) обращают внимание на важный нюанс: периферические кальцификаты с нарушением целостности контура и наличием мягкотканного компонента за пределами кальцината должны рассматриваться как подозрительные, поскольку могут отражать инвазивный рост опухоли [8].

Наибольшие диагностические трудности в нашей работе возникли при дифференцировке аденом ЩЖ и карцином. Несмотря на хорошее качество ROC-кривой ($AUC=0,860$), признак «кальцификаты» в логистической регрессионной модели не достигал статистической значимости ($p=0,4647$). Это может быть связано с тем, что в аденомах кальцификаты встречаются как проявление вторичных инволютивных изменений (кровоизлияния, некрозы, фиброз с последующим обызвествлением), тогда как при папиллярном раке они являются продуктом секреции опухолевых клеток (псаммомные тельца). Данные различия в морфологическом генезе обусловлены разными молекулярными механизмами кальцификации при доброкачественных и злокачественных опухолях ЩЖ, что было подробно описано L. B. Ferreira et al. (2020) [17]. Однако ультразвуковая картина не всегда позволяет различить эти механизмы, что и обуславливает высокую частоту ложноположительных заключений.

В нашем исследовании 4,7% гиперэхогенных узлов были доброкачественными и не содержали истинных кальцинатов. Это указывает на необходимость тщательной дифференциальной диагностики гиперэхогенных

включений в структуре узлов. В обзоре H. Cho et al. (2025) показано, что не все гиперэхогенные структуры являются истинными кальцификатами: коллоидные включения с эффектом «хвоста кометы», артефакты от тканевых границ, фиброзные тяжи могут имитировать кальцинаты [18]. Авторы рекомендуют использовать ротацию датчика, оценку акустической тени, пробу с глотанием и сопоставление с данными других методов визуализации для снижения числа ложноположительных результатов. Полученные нами данные согласуются с этими выводами и подтверждают целесообразность такого мультипараметрического подхода.

Полученные результаты имеют прямое значение для клинической практики. Высокая диагностическая ценность признака «кальцификаты» при дифференцировке коллоидного зоба и рака ($AUC=0,956$) обосновывает необходимость выполнения ТАПБ при выявлении любых кальцификатов в узле, особенно если они имеют микроструктуру. Современные возможности ТАПБ, в том числе вакуумная аспирационная биопсия малых образований, позволяют повысить информативность цитологической диагностики в таких случаях [19]. В то же время низкая специфичность данного признака при аденомах требует особой осторожности: кальцификаты в аденоме не должны служить единственным основанием для хирургического вмешательства без учета других характеристик (размер, рост в динамике, результаты ТАПБ). Это согласуется с выводами A. Persichetti et al. (2020), которые подчеркивают умеренную воспроизводимость оценки кальцификатов даже среди опытных специалистов [20].

При интерпретации результатов следует учитывать несколько ограничений. Во-первых, ретроспективный дизайн и включение только оперированных пациентов могли привести к селекционному смещению (преобладание более сложных клинических случаев). Во-вторых, разделение кальцификатов на микро- и макрокальцификаты основано на пороге 1 мм, что является общепринятым, но не абсолютным стандартом. В-третьих, нами не был произведен отдельный анализ подтипов макрокальцификатов (периферические, глыбчатые, с наличием или отсутствием акустической тени), которые могут иметь различное прогностическое значение. Как справедливо отмечают I. Sengul et al., для окончательного определения риска малигнизации при изолированных макрокальцификатах необходимы крупные проспективные исследования [8]. Учет перечисленных ограничений не снижает значимости полученных результатов, но определяет перспективы для дальнейших научных изысканий в данной области.

Перспективным представляется изучение возможностей ультразвуковых методик нового поколения – эластографии и микрососудистой визуализации (SMI) – для уточнения природы кальцификатов. Согласно мета-анализу W. Li et al. (2025), комбинация серошкальной ультрасонографии с SMI повышает диагностическую точность ($AUC 0,92$) за счет оценки васкуляризации в зонах микрокальцификации, однако авторы подчеркивают необходимость стандартизации диагностических критериев SMI [21]. Современные алгоритмы глубокого обучения, интегрирующие мультимодальные ультразвуковые данные (В-режим, доплерографию, эластографию), демонстрируют высокую точность в дифференциальной диагностике узлов ЩЖ (AUC до 0,97)

и открывают новые перспективы для автоматизированного выявления кальцификатов и стратификации риска [22–24]. Разработка унифицированных протоколов описания кальцификатов с учетом их морфологического типа может стать ключевым фактором в улучшении воспроизводимости результатов между различными исследователями.

Заключение

Ультразвуковой признак «кальцификаты» является гетерогенным, и его диагностическая значимость определяется морфологическим типом (микро- или макрокальцификаты) и гистологией узла. Микрокальцификаты (менее 1 мм) – высокоспецифичный предиктор злокачественности. Они достоверно чаще выявляются при раке ЩЖ (45,7% против 1,6% при коллоидном зобе; $p < 0,001$) и значимо коррелируют с категориями TI-RADS высокого риска ($\tau = 0,327$; $p = 0,020$), что обосновывает обязательное проведение ТАПБ. Макрокальцификаты (≥ 1 мм) ассоциированы преимущественно с доброкачественными процессами (48,2% при коллоидном зобе против 24,3% при раке; $p < 0,001$) и не имеют значимой корреляции с категорией TI-RADS при злокачественных узлах ($p = 0,970$). Наибольшие диагностические трудности возникают при аденомах, где признак «кальцификаты» статистически не значим ($p = 0,465$). ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую ценность признака для дифференцировки коллоидного зоба и рака ($AUC = 0,956$) и умеренную – для аденом и рака ($AUC = 0,860$). Таким образом, включение признака «кальцификаты» в систему TI-RADS оправдано, но требует дифференцированного подхода: микрокальцификаты – сильный предиктор злокачественности, тогда как макрокальцификаты нуждаются в сопоставлении с другими характеристиками узла.

Список литературы / References

1. Фисенко Е.П., Сыч Ю.П., Заболотская Н.В. и др. Классификация TI-RADS в оценке степени злокачественности узлов щитовидной железы: методическое пособие для врачей ультразвуковой диагностики. Москва, Стром, 2020; 56 с. Fisenko E.P., Sych Yu.P., Zabolotskaya N.V. et al. TI-RADS classification in assessing the malignancy risk of thyroid nodules: a methodological guide for ultrasound physicians. Moscow, Strom Publ., 2020; 56 p. (In Russ.).
2. Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н. Диагностическая тактика при узловых образованиях щитовидной железы на основе системы TI-RADS. Acta medica Eurasica. 2017; (4): 37–44. Timofeeva L.A., Alechina T.N. Diagnostic tactics with palpable thyroid abnormalities based on TI-RADS system. Acta medica Eurasica. 2017; (4): 37–44. (In Russ.).
3. David E., Aliotta L., Frezza F. et al. Thyroid Nodule Characterization: Which Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) Is More Accurate? A Comparison Between Radiologists with Different Experiences and Artificial Intelligence Software. Diagnostics. 2025; 15(16): 2108. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15162108>.

Сведения об авторах

Тимофеева Любовь Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики¹, врач-рентгенолог, врач ультразвуковой диагностики². E-mail: adabai@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4707-8214
Александров Юрий Константинович, д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета³. E-mail: yka@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3887-5219

Юманов Александр Олегович, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики¹. E-mail: A.umanov@my18.ru
Алексеев Сергей Сергеевич, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики¹. E-mail: Sergey037513@gmail.com

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

² БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия.

³ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия

Автор для переписки: Тимофеева Любовь Анатольевна. E-mail: adabai@mail.ru

Для цитирования: Тимофеева Л.А., Александров Ю.К., Юманов А.О., Алексеев С.С. Клиническое значение микро- и макрокальцификатов при узловых образованиях щитовидной железы (по данным мультипараметрического ультразвукового исследования и морфологической верификации). Медицинский алфавит. 2026; (8): 38–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-38-43>

4. Zhou J., Yin L., Wei X., Zhang S. et al. 2020 Chinese guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules: The C-TIRADS. Endocrine. 2020; (70): 256–279. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02441-y>.
5. Степанов В.Г. Ультразвуковая диагностика «кальцифицированных» очаговых образований щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 3.1.25. Москва, 2024; 25 с. Stepanov V.G. Ultrasound diagnostics of «calcified» focal thyroid lesions: Abstract of the Cand. Diss. Moscow, 2024; 25 p. (In Russ.).
6. Александров Ю.К., Брюховещкий Ю.А., Заболотская Н.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / под ред. В.В. Миткова. 3-е изд., перераб. и доп. Москва, Видар-М, 2019; 740 с. Mitkov V.V. (ed.), Aleksandrov Yu.K., Bryukhovetsky Yu.A., Zabolotskaya N.V. Practical guide to ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnostics. 3rd ed., revised and enlarged. Moscow, Vidar-M Publ., 2019; 740 p. (In Russ.).
7. Yin L., Zhang W., Bai W., He W. Relationship Between Morphologic Characteristics of Ultrasonic Calcification in Thyroid Nodules and Thyroid Carcinoma. Ultrasound in Medicine & Biology. 2019; (46): 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.09.005>.
8. Sengul I., Sengul D. Reappraisal of the malignant risk of thyroid nodules with isolated macrocalcifications in thyroidology. Clinics (Sao Paulo). 2025; 80: 100794. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2025.100794>.
9. Walter L.B., Strieder D.L., Faccin C.S. et al. Rethinking macrocalcifications in thyroid nodules: a critical evaluation of the ACR TI-RADS scoring system and its impact on case selection for biopsy. Endocrine. 2025; 90 (3): 1323–1331. <https://doi.org/10.1007/s12020-025-04396-4>.
10. Kim M.J., Kim E.K., Kwak J.Y. et al. Differentiation of thyroid nodules with macrocalcifications: role of suspicious sonographic findings. J Ultrasound Med. 2008; 27: 1179–1184. <https://doi.org/10.7863/jum.2008.27.8.1179>.
11. Malhi H.S., Velez E., Kazmierski B., Gulati M. et al. Peripheral Thyroid Nodule Calcifications on Sonography: Evaluation of Malignant Potential. AJR Am J Roentgenol. 2019; 213 (3): 672–675. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.20799>.
12. Angelopoulou V.A.N., Pouliakis A., Papandreou E. et al. Observation study correlating imaging findings – TIRADS(ACR) classification with cytological – Bethesda classification of thyroid nodules. ECR2025, C-21488. <https://dx.doi.org/10.26044/ecr2025/C-21488>.
13. Forma A., Khodnicka K., Pajk W. et al. Thyroid Cancer: Epidemiology, Classification, Risk Factors, Diagnostic and Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies. Int J Mol Sci. 2025; 26 (11): 5173. <https://doi.org/10.3390/ijms26115173>.
14. Сенча А.Н. Ультразвуковое исследование щитовидной железы: шаг за шагом. От простого к сложному. Москва: МЕДпресс-информ, 2019; 203 с. Sencha A.N. Ultrasound examination of the thyroid gland: step by step. From simple to complex. Moscow: MEDpress-inform, 2019; 203 p. (In Russ.).
15. Şentürk A. Clinical Evaluation and Diagnosis. In: Kesici U. ed. Thyroid and Parathyroid Diseases: Diagnosis, Treatment and Surgery with Current Approaches. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025: 29–46.
16. Liu Y., Xu W. Application and limitations of ultrasound for the early diagnosis of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Am J Transl Res. 2025; 17 (8): 6556–6572. <https://doi.org/10.62347/BNBG2830>.
17. Ferreira L.B., Gimba E., Vinagre J., Sobrinho-Simões M., Soares P. Molecular Aspects of Thyroid Calcification. Int J Mol Sci. 2020; 21 (20): 7718. <https://doi.org/10.3390/ijms21207718>.
18. Cho H., Kwak J.Y., Kim E.K. et al. Mimickers of Pathologic Calcifications and Uncommon Hypercholeic Lesions on Neck Ultrasound: A Pictorial Essay. J Clin Ultrasound. 2025 Dec 30. <https://doi.org/10.1002/jcu.70165>. Online ahead of print.
19. Тагил А.О., Борсуков А.В. Применение вакуумной тонкоигльной аспирационной биопсии образований малого размера при диагностике рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. 2024; 14 (2): 10–19. Tagil A.O., Borsukov A.V. The use of vacuum fine needle aspiration biopsy of small formations in the diagnosis of thyroid cancer. Head and Neck Tumors. 2024; 14 (2): 10–19. (In Russ.).
20. Persichetti A., Di Stasio E., Coccato C. et al. Inter- and Intraobserver Agreement in the Assessment of Thyroid Nodule Ultrasound Features and Classification Systems: A Blinded Multicenter Study. Thyroid. 2020; 30 (2): 237–242. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0360>.
21. Li W., Ge Z., Cai S. et al. Diagnostic value of greyscale ultrasound combined with superb microvascular imaging in thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. Quant Imag Med Surg. 2025 15 (1): 440–454. <https://doi.org/10.21037/qims-24-1195>.
22. Saini M., Parvar T.A., Velarde M. et al. Deep learning-based classification of thyroid nodules using uncertainty-aware multi-modal ultrasound imaging. Sci Rep. 2026; 16 (1): 4938. <https://doi.org/10.1038/s41598-026-35965-w>.
23. Qian T., Feng X., Zhou Y. et al. Diagnostic value of deep learning of multimodal imaging of thyroid for TI-RADS category 3–5 classification. Endocrine. 2025; 88 (3): 776–785. <https://doi.org/10.1007/s12020-025-04198-8>.
24. Chu X., Wang T., Chen M. et al. Deep learning model for malignancy prediction of TI-RADS 4 thyroid nodules with high-risk characteristics using multimodal ultrasound: A multicentre study. Comput Med Imaging and Graph. 2025; 124: 102576. <https://doi.org/10.1007/10.1016/j.compmedimag.2025.102576>.

Статья поступила / Received 13.03.2026
 Получена после рецензирования / Revised 16.03.2026
 Принята в печать / Accepted 20.03.2026

About authors

Timofeeva Lyubov A., Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases with Course of Radiation Diagnostics¹, radiologist, ultrasound diagnostics physician². E-mail: adabai@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4707-8214.

Aleksandrov Yuri K., Dr Med Sci (habil.), professor at Department of Surgical Diseases, Faculty of Pediatrics³. E-mail: yka@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3887-5219

Yumanov Alexander O., postgraduate student at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases with Course of Radiation Diagnostics¹. E-mail: A.umanov@my18.ru

Alekseev Sergey S., postgraduate student at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases with Course of Radiation Diagnostics¹. E-mail: Sergey037513@gmail.com

¹ I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia.

² City Clinical Hospital No. 1, Cheboksary, Russia

³ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia.

Corresponding author: Timofeeva Lyubov A. E-mail: adabai@mail.ru

For citation: Timofeeva L.A., Aleksandrov Yu. K., Yumanov A.O., Alekseev S.S. Clinical significance of micro- and macrocalcifications in thyroid nodules [based on multiparametric ultrasound and morphological verification]. Medical alphabet. 2026; (8): 38–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-38-43>



Инаволисиб – новая стратегия терапии эндокринорезистентного PIK3CA-ассоциированного люминального HER2-негативного рака молочной железы

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

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

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

³ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Современные возможности гормоно-таргетной терапии люминального Her2-отрицательного метастатического рака молочной железы (mPMЖ) позволяют длительно контролировать болезнь, а использование ингибиторов CDK 4/6 в ранних линиях лечения значительно продлевает жизнь таких пациентов. На этом относительно благополучном фоне ярко выделяется подгруппа больных с PIK3CA-ассоциированными опухолями и прогрессированием заболевания на фоне адъювантной гормонотерапии (АГТ) или в течение 1 года после ее окончания (так называемая первичная или вторичная гормонорезистентность). Стандартная эндокрино- и химиотерапия оказываются малоэффективны, что приводит к бурному прогрессированию и ранней гибели пациентов. Внедрение в клиническую практику нового класса препаратов, нацеленных на ингибирование сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, позволило расширить терапевтические возможности, повысив показатели выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов. Однако достичь значимого повышения общей выживаемости длительное время не удавалось. Настоящим прорывом стало разработка стратегии тройной терапии гормонорезистентного PIK3CA-mut люминального HER2-негативного mPMЖ, включающая назначение в 1-й линии лечения фулвестранта в комбинации с iCDK4/6 палбоциклибом и новым iPI3K инаволисибом. В настоящей публикации приводятся данные рандомизированного клинического исследования III фазы INAVO120, доказавшего эффективность и безопасность применения тройной комбинации «инаволисиб + палбоциклиб + фулвестрант» по сравнению со стандартным подходом («палбоциклиб + фулвестрант») у больных PIK3CA-ассоциированным люминальным HER2-отрицательным mPMЖ и прогрессированием во время проведения АГТ или в течение 1 года от ее завершения. Включение инаволисиба, по сравнению с группой контроля, статистически достоверно и клинически значимо улучшило все оцениваемые показатели эффективности, включая выживаемость без прогрессирования (медианы ВБП 17,2 мес. против 7,3 мес., OR – 0,42; 95% ДИ 0,32–0,55), частоту объективных ответов (ЧОО – 62,7% против 28,0%, $p < 0,001$) и общую выживаемость (медианы ОВ 34 мес. против 27 мес., OR = 0,67; 95% ДИ 0,48–0,94; $p = 0,02$). Инаволисиб – первый ингибитор PI3K, значимо увеличивший продолжительность жизни пациентов с агрессивным вариантом люминального HER2- mPMЖ. Триплет «инаволисиб + палбоциклиб + фулвестрант» представляется новым стандартом I линии терапии PIK3CA-mut HR+HER2- mPMЖ с ранним прогрессированием после проведенного радикального лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: люминальный рак молочной железы, инаволисиб, PIK3CA, ингибитор PI3K, PI3K/AKT/mTOR, эндокринорезистентность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inavolisib: a new treatment strategy for endocrine-resistant PIK3CA-associated luminal HER2-negative breast cancer

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

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

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

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

SUMMARY

Current capabilities of endocrine-targeted therapy for HR+HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) enable long-term disease control, while the use of CDK4/6 inhibitors in early lines of treatment significantly increases overall survival. Against this relatively favorable backdrop, a distinct subgroup emerges: patients with PIK3CA-associated tumors who progress during adjuvant endocrine therapy (AET) or within 12 months of its completion (primary or secondary endocrine resistance). Standard endocrine therapy and chemotherapy show limited efficacy in this cohort, leading to rapid progression and early mortality. The clinical introduction of a new class of agents targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway has expanded therapeutic options, improving progression-free survival (PFS) and objective response rates (ORR). However, significant improvement in overall survival has not been achieved for a long time. The development of a triple-therapy strategy for hormone-resistant PIK3CA-mut luminal HER2-negative mBC (metastatic breast cancer) represents a true breakthrough. It involves the use of fulvestrant in combination with the CDK4/6 inhibitor (iCDK4/6) palbociclib and the novel PI3K inhibitor (iPI3K) inavolisib as first-line treatment. This publication presents data from the phase III randomised clinical trial INAVO120, which demonstrated the efficacy and safety of the triple combination "inavolisib + palbociclib + fulvestrant" compared with the standard approach "palbociclib + fulvestrant" in patients with PIK3CA-associated HR+HER2-negative metastatic breast cancer who experienced disease progression during adjuvant endocrine therapy (AET) or within 1 year after its completion. The addition of inavolisib, compared with the control group, statistically significantly and clinically meaningfully improved all assessed efficacy endpoints, including: progression-free survival (PFS) (median PFS of 17.2 months vs. 7.3 months (hazard ratio [HR] 0.42; 95% confidence interval [CI] 0.32–0.55); objective response rate (ORR): 62.7% vs. 28.0% ($p < 0.001$); overall survival (median OS of 34 months vs. 27 months (HR 0.67; 95% CI 0.48–0.94; $p = 0.02$)). Inavolisib is the first PI3K inhibitor that has significantly increased the life expectancy of patients with an aggressive type of HR+HER2-negative metastatic breast cancer. The triplet regimen "inavolisib + palbociclib + fulvestrant" represents a new standard of first-line therapy for PIK3CA-mut HR+HER2-negative mBC with early progression after radical treatment.

KEYWORDS: luminal breast cancer, HR+HER2-negative mBC, inavolisib, PIK3CA, PI3K inhibitor, PI3K/AKT/mTOR, endocrine resistance.

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

Введение

Активация сигнального пути PI3K/AKT/mTOR служит движущим фактором развития и прогрессирования онкологических заболеваний, регулируя и стимулируя основные функции опухолевой клетки: пролиферацию, дифференцировку, рост и выживание. Приблизительно у 50 % пациентов с гормон-рецептор-позитивным/HER2-негативным раком молочной железы (ГР+HER2- РМЖ) обнаруживаются активирующие мутации PIK3CA или AKT1 или изменения, приводящие к потере функции PTEN [1, 2]. Так, к самым распространенным соматическим мутациям при РМЖ, с частотой встречаемости 20–50 %, относятся мутации PIK3CA (кодирующего α -изоформу каталитической субъединицы p110 PI3K класса IA), стимулирующие избыточное размножение клеток и устойчивость к апоптозу [1]. По данным российских авторов частота мутаций PIK3CA в российской популяции больных ГР+HER2- РМЖ достигает 30 % [3].

Мутации в гене PIK3CA, сопряжены с неблагоприятным прогнозом при РМЖ, вне зависимости от подтипа и стадии заболевания. Так, при раннем РМЖ отмечается снижение показателей безрецидивной выживаемости [4], при метастатической болезни достоверно ухудшаются показатели ВБП и ОВ. У пациентов с HER2-положительным метастатическим РМЖ (мРМЖ), при наличии мутаций PIK3CA наблюдалось снижение выживаемости без прогрессирования (ВБП) несмотря на проводимую таргетную терапию (ОР=4,602; 95 % ДИ 2,057–10,514; $p<0,001$ по сравнению с диким типом) [5]. При люминальном HER2-отрицательном подтипе мРМЖ наличие мутации PIK3CA коррелирует со снижением показателей общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования [6, 7].

1. Современные возможности ингибирования PI3K/AKT/mTOR сигнального пути

Попытки воздействовать на звенья сигнального пути PI3K/AKT/mTOR предпринимаются научным сообществом давно. Еще в доклинических моделях на клеточных линиях эндокринорезистентного люминального мРМЖ фиксировались повышенные уровни фосфорилирования субстратов PI3K и mTOR, а таргетное ингибирование этих молекул снижало рост клеток и улучшало ответ на эндокринную терапию [8, 9, 10].

На сегодняшний день мы располагаем целым классом препаратов, воздействующих на данный сигнальный путь, часть препаратов уже успешно используется в клинической практике, ряд препаратов находится в стадиях разработки и клинических исследований. Ингибиторы PI3K различаются по специфическому воздействию на мишени сигнального пути. Так пан-ингибиторы подавляют все изоформы PI3K I класса; к ним относятся пиктилисиб (GDC-0941) и бупарлисиб. Изоформо-специфичные ингибиторы воздействуют на конкретные изоформы PI3K. Примером такого препарата является алпелисиб, который избирательно блокирует изоформу p110 α . Аналогично, MEN 1611 и инаволисиб являются селективными ингибиторами, нацеленными на форму p110 α . Капивасертиб относится к подтипу селективных ингибиторов киназы AKT, воздействуя на все три изоформы белка – AKT1, AKT2 и AKT3.

Первым одобренным к применению еще в 2012 году таргетным препаратом, воздействующим на сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, стал ингибитор mTOR – эверолимус. В регистрационном исследовании BOLERO-2 продемонстрировано значимое увеличение медианы ВБП при добавлении эверолимуса к эксеместану до 6,9 месяцев по сравнению с 2,8 месяцами при монотерапии эксеместаном (ОР=0,43, 95 % ДИ 0,35–0,54) [11], однако влияние на ОВ было не достоверным. Эра применения современных ингибиторов PI3K началась в 2019 году с регистрации препарата алпелисиб. Исследование SOLAR-1 доказало значимое преимущество комбинации фулвестранта с алпелисибом по сравнению с моноэндокринотерапией у больных мРМЖ с мутациями PIK3CA: медиана ВБП достигла 11,0 месяцев против 5,7 в контрольной группе (ОР=0,65, 95 % CI 0,50–0,85) [12]. Некоторым вполне объяснимым недостатком этого исследования было отсутствие пациентов, предлеченных iCDK4/6, которые в то время не входили в стандарты терапии. Более позднее исследование BYLieve подтвердило эффективность комбинации с алпелисибом эндокринотерапии для пациентов, ранее получавших терапию ингибиторами CDK4/6. Медиана ВБП в группе терапии фулвестрант + алпелисиб составила 8,0 месяцев (95 % ДИ 5,6–8,6), в группе терапии ингибиторы ароматазы + алпелисиб – 5,6 месяцев (95 % ДИ 3,7–7,1) [13].

В 2023 году в клинические рекомендации вошел ингибитор AKT капивасертиб. В комбинации с фулвестрантом препарат продемонстрировал значимое увеличение ВБП для больных с генетическими альтерациями сигнального пути PI3K/AKT/PTEN, медиана ВБП составила 7,3 мес против 3,1 мес в группе монотерапии фулвестрантом (ОР=0,50, 95 % CI 0,38–0,65), в когорте больных, ранее получавших терапию ингибиторами CDK4/6 составила 5,5 мес [14].

2. Место ингибиторов PI3K в современных стандартах терапии ГР+HER2- мРМЖ

Важно отметить, что разработка и внедрение в практику таргетных препаратов, нацеленных на PI3K/AKT/PTEN путь, имеет важное клиническое значение, достоверно увеличивая выживаемость без прогрессирования, частоту клинических ответов и, зачастую, повышая качество жизни, однако их применение не привело к значимому увеличению продолжительности жизни. По результатам ранее проведенных исследований препараты данного класса заняли нишу второй и последующих линий терапии люминального HER2- мРМЖ. При этом наличие специфической токсичности требует дополнительных профилактических мероприятий и интенсивного динамического контроля.

Золотым стандартом первой линии, независимо от наличия активирующих мутаций, оставалась комбинированная с ингибиторами CDK4/6 эндокринотерапия, влияющая не только на показатели ВБП, но и повысившая ОВ [15, 16]. Ингибиторы CDK4/6 улучшают показатели выживаемости вне зависимости от клинко-морфологических и генетических характеристик болезни. Однако наличие мутации PIK3CA является прогностическим фактором снижения эффективности терапии [17]. При подгрупповом анализе исследования PALOMA-2, оценивавшем эффективность палбоциклиба в первой линии, отмечено значимое снижение ВБП у пациентов

с мутациями *PIK3CA*. Так в когорте терапии палбоциклибом мВБП у больных с диким типом *PIK3CA* достигла 27,4 мес, в то время как в группе с мутантным *PIK3CA* была только 19,4 мес. В данном контексте самой неблагоприятной категорией представляются пациенты с наличием мутации *PIK3CA*, прогрессирующие на фоне адъювантной эндокринотерапии или в течение года от ее окончания (так называемая первичная и вторичная гормонорезистентность). Исследование PALOMA-3 было обогащено пулом таких пациентов, медиана ВБП на терапии в режиме фулвестрант + палбоциклиб составила 9,5 мес [18]. К сожалению, такие больные имеют самый неблагоприятный прогноз болезни, короткие ответы на любые варианты эндокрино- и химиотерапии.

Революционной опцией для таких пациентов стала тройная комбинация I линии терапии с инаволисибом – новым высокоселективным ингибитором, нацеленными на форму p110 α PI3K. На основании исследования INAVO-120 комбинация фулвестрант + палбоциклиб + инаволисиб была одобрена к применению для пациентов с рецидивом болезни, развившемся во время проведения или в течение 12 месяцев после завершения адъювантной эндокринной терапии и чьи опухоли имели мутацию *PIK3CA* [19].

В раннем исследовании I/II фазы [20] была отмечена эффективность и безопасность применения двойной комбинации инаволисиба с ингибиторами ароматазы, тройная же комбинация с палбоциклибом продемонстрировала высокую частоту объективных ответов – 52 % и медиану ВБП 23,3 месяца, значимо не повлияв на безопасность лечения. Это подтолкнуло исследователей к изучению инаволисиба в первой линии терапии *PIK3CA*-ассоциированного эндокринрезистентного мРМЖ.

3. Исследование INAVO120

INAVO120 – это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3 фазы, целью которого стала оценка эффективности и безопасности добавления инаволисиба к терапии палбоциклиб + фулвестрант у пациентов с *PIK3CA*-ассоциированным люминальным HER2-негативным метастатическим РМЖ, имевшим ранее прогрессирование после проведенного радикального лечения. В качестве первичной конечной точки определена выживаемость без прогрессирования по оценке исследователя [19].

В исследование включились женщины в независимости от менструального статуса и мужчины. Всем пациентам ранее было проведено радикальное лечение по поводу раннего/местнораспространенного РМЖ, пациенты с заболеванием De novo не допускались. Прогрессирование заболевания должно было наступить во время проведения адъювантной эндокринотерапии или в течение 12 месяцев по ее окончании. Пациенты должны были иметь измеряемые метастатические очаги (критерии RECIST v.1.1). Дополнительно регламентировался уровень глюкозы натощак – менее 126 мг на децилитр (7,0 ммоль/л), уровень гликированного гемоглобина – менее 6,0 %.

Тестирование на мутации *PIK3CA* проводилось аккредитованными локальными лабораториями на опухолевой ткани или циркулирующей опухолевой ДНК методом ПЦР или NGS. В отсутствие локальной лаборатории биологический материал тестировался в центральной лаборатории, назначенной спонсором исследования.

Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 для получения терапии в режиме инаволисиб + палбоциклиб + фулвестрант или плацебо + палбоциклиб + фулвестрант. Инаволисиб назначался в дозе 9 мг, внутрь, ежедневно дни 1–18, цикл 28 дней. Палбоциклиб назначался в стандартном режиме – 125 мг, внутрь, дни 1–21, цикл 28 дней. Фулвестрант 500 мг вводился внутримышечно в дни 1 и 15 первого цикла терапии, далее в первый день 28-дневного цикла. Женщины в менопаузе и мужчины получали терапию аналогами ЛГРГ с целью химической кастрации весь период терапии в исследовании.

Осуществлялась дополнительная стратификация по следующим признакам:

- наличие/отсутствие висцеральных метастазов;
- характер эндокринорезистентности: первичная – прогрессирование в течение первых 2 лет проведения адъювантной эндокринотерапии; или вторичная – прогрессирование после 2 лет эндокринотерапии, но не позже 12 месяцев после ее окончания;
- регион: Северная Америка и западная Европа; Азия и другие.

Характеристики пациентов

Набор в исследование завершен в сентябре 2023, всего было рандомизировано 325 пациентов: 161 – в группу инаволисиба и 164 – в группу плацебо. Основные характеристики пациентов были хорошо сбалансированы между когортами. Медиана возраста больных составила 54 года, 60 % пациентов имели подтвержденную менопаузу. Висцеральные метастазы отмечены у 80 % больных, поражение печени – 51,7 %. Абсолютное большинство пациентов – 82,8 % – в анамнезе получали нео- или адъювантную химиотерапию, 99,4 % – эндокринотерапию. Ингибиторы CDK4/6 ранее получали лишь 1,2 % рандомизированных пациентов. Треть популяции исследования составили пациенты с первичной эндокринорезистентностью – 34,2 %. Основные характеристики пациентов представлены в *таблице 1*.

В 2025 году представлены обновленные результаты исследования, медиана наблюдения составила 34,2 месяца в группе инаволисиба и 32,3 месяца в группе плацебо [21]. Медиана ВБП для больных, получавших инаволисиб, достигла 17,2 месяца против 7,3 месяцев в контрольной группе (ОР – 0,42; 95 % ДИ: 0,32–0,55). Частота объективных ответов составила 62,7 % против 28,0 %, соответственно (p<0,001). Медиана длительности ответа так же была значимо выше в группе терапии инаволисибом: 19,2 месяца против 11,1 месяца. Достигнуты значимые различия в показателях общей выживаемости. Медиана ОВ в группе инаволисиба составила 34 месяца против 27 месяцев в контрольной групп (ОР= 0,67; 95 % ДИ 0,48–0,94; p=0,02).

Дополнительно оценены такие важные для люминального подтипа РМЖ показатели как ВБП2 (выживаемость до второго прогрессирования) и время до назначения химиотерапии. Медиана ВБП2 в группе инаволисиба составила 24 мес. против 15 мес. в группе плацебо, медиана до назначения химиотерапии – 35,6 мес. vs 12,6 мес. соответственно.

Анализ безопасности продемонстрировал большую частоту нежелательных явлений в группе терапии инаволисибом. Так, гипергликемия различных степеней

зафиксирована у 63,4% пациентов в группе инаволисиба и у 13,5% пациентов в группе плацебо, стоматит – у 55,3% и 28,8% соответственно, диарея – у 52,2% и 16,0%, кожная токсичность – у 26,7% и 19,6% и офтальмологическая токсичность – у 29,2% и 16,0%, соответственно. В обеих группах исследования нейтропения наблюдалась более чем у 90% пациентов. Выраженность нежелательных явлений так же была выше в исследовательской группе, токсичность 3 и 4 степеней репортирована для 90,7% пациентов на терапии инаволисибом и в 84,7% больных в контрольной группе. Чаще всего фиксировалась гематологическая токсичность. Основные нежелательные явления и их частота приведены в таблице 2.

Несмотря на высокую частоту побочных явлений, терапия инаволисибом была отменена лишь у 6,8% пациентов, плацебо – у 0,6%. Нежелательные явления (НЯ) привели к перерывам в приеме инаволисиба у 72,0% пациентов группы инаволисиба и к перерывам в приеме плацебо – у 40,5% пациентов в группе плацебо, а также стали причиной снижения дозы инаволисиба и плацебо у 14,9% и 3,7% пациентов соответственно.

За время наблюдения за пациентами токсичность 5-й степени тяжести (летальный исход) доложена для 3,7% пациентов из группы терапии инаволисибом и у 1,2% пациентов из группы плацебо. Ни одно из событий не было расценено исследователем как связанное с используемыми препаратами или плацебо.

Обсуждение

До недавнего времени наличие геномных альтераций в сигнальном пути PI3K/AKT/mTOR, в первую очередь мутации *PIK3CA*, относились исключительно к прогностическим факторам, определяя агрессивное течение болезни и снижение ответа на стандартную терапию [4–7]. Даже проведение эндокринотерапии в комбинации с ингибиторами CDK4/6 имеет меньшую эффективность среди пациентов с мутациями: мВБП в среднем ниже на 5–8 месяцев, чем у больных с диким типом [15–18]. Однако разработка и внедрение в клиническую практику нового класса препаратов – ингибиторов PI3K, изменило течение болезни для данной когорты больных. На сегодняшний день генетические альтерации PI3K/AKT/mTOR – механизм выбора персонализированной терапии,

Таблица 1
Исходные демографические и клинические характеристики пациентов в исследовании INAVO120

Характеристика	Инаволисиб (N=161)	Плацебо (N=164)	Все пациенты (N=325)
Медиана возраста (диапазон) – лет	53,0 (27–77)	54,5 (29–79)	54,0 (27–79)
Женский пол – n (%)	156 (96,9)	163 (99,4)	319 (98,2)
Раса – n (%)			
Азиатская	61 (37,9)	63 (38,4)	124 (38,2)
Афроамериканцы	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)
Европеоидная	94 (58,4)	97 (59,1)	191 (58,8)
Статус по шкале ECOG – n (%)			
0	100 (62,1)	106 (64,6)	206 (63,4)
1	60 (37,3)	58 (35,4)	118 (36,3)
Менопаузальный статус – n (%)			
Пременопауза	65 (40,4)	59 (36,0)	124 (38,2)
Постменопауза	91 (56,5)	104 (63,4)	195 (60,0)
Медиана веса (диапазон) – кг	62,5 (39–124)	64,0 (38–111)	63,0 (38–124)
Количество органов с метастазами – n (%)			
1	21 (13,0)	32 (19,5)	53 (16,3)
2	59 (36,6)	46 (28,0)	105 (32,3)
≥ 3	81 (50,3)	86 (52,4)	167 (51,4)
Локализация метастазов – n (%)			
Висцеральные	132 (82,0)	128 (78,0)	260 (80,0)
Печень	77 (47,8)	91 (55,5)	168 (51,7)
Легкие	66 (41,0)	66 (40,2)	132 (40,6)
Только кости	5 (3,1)	6 (3,7)	11 (3,4)
Статус гормональных рецепторов – n (%)			
ER-положительный, PR-положительный	113 (70,2)	113 (68,9)	226 (69,5)
ER-положительный, PR-отрицательный	45 (28,0)	45 (27,4)	90 (27,7)
Другое	3 (1,9)	6 (3,7)	9 (2,8)
Резистентность к эндокринной терапии			
Первичная резистентность	53 (32,9)	58 (35,4)	111 (34,2)
Вторичная резистентность	108 (67,1)	105 (64,0)	213 (65,5)
Данные отсутствуют	0	1 (0,6)	1 (0,3)

Таблица 2
Частота основных нежелательных явлений исследования INAVO120

Пациенты, n (%)	Инаволисиб (n=161)		Плацебо (n=163)	
	Любая степень	Степень 3–4	Любая степень	Степень 3–4
Нейтропения	147 (91,3)	133 (82,6)	148 (90,8)	131 (80,4)
Тромбоцитопения	80 (49,7)	22 (13,7)	75 (46,0)	8 (4,9)
Стоматит±мукозит	89 (55,3)	9 (5,6)	47 (28,8)	0
Анемия	64 (39,8)	11 (6,8)	62 (38,0)	3 (1,8)
Гипергликемия	102 (63,4)	11 (6,8)	22 (13,5)	0
Диарея	84 (52,2)	6 (3,7)	26 (16,0)	0
Тошнота	47 (29,2)	0	32 (19,6)	0
Сыпь	43 (26,7)	0	32 (19,6)	1 (0,6)
Офтальмологическая токсичность	47 (29,2)	1 (0,6)	26 (16,0)	0
Повышение уровня АСТ/АЛТ	34 (21,1)	7 (4,3)	37 (22,7)	4 (2,5)
Рвота	26 (16,1)	2 (1,2)	10 (6,1)	2 (1,2)
Лейкопения	6 (3,7)	1 (0,6)	15 (9,2)	3 (1,8)
Пневмонит	5 (3,1)	1 (0,6)	2 (1,2)	0

позволяющей значительно улучшить показатели выживаемости. Использование ингибиторов сигнального пути PIK3CA/AKT/mTOR является рутинной практикой во II и последующих линиях у больных с мутациями/альтерациями соответствующих генов. В исследованиях отмечено убедительное увеличение медианы ВБП, однако ни в одном из них ранее не было отмечено значимого увеличения общей выживаемости.

Настоящая публикация посвящена ингибитору PIK3CA инаволисибу, применение которого со стандартной терапией I линии лечения ГР+HER2- мРМЖ продемонстрировало улучшение всех оцениваемых показателей и, в том числе, привело к значимому увеличению медианы ОВ, что особенно ценно в контексте характеристик больных, включенных в исследование. Препарат доказал свою эффективность в самой неблагоприятной группе пациентов с ГР+HER2- мРМЖ, ассоциированным с мутациями PIK3CA и ранним прогрессированием болезни после радикального лечения. Треть пациентов из исследования имели первичную гормонорезистентность – прогрессирование болезни уже в первые 2 года проведения адъювантной эндокринотерапии. Тем не менее, тройная комбинация препаратов позволила повысить ВБП более чем в два раза: с 7,3 мес. в контрольной группе до 17,2 мес. в группе терапии инаволисибом. Зафиксирована высокая частота объективных ответов, что в клинической практике обычно ассоциируется с улучшением самочувствия пациента и повышением уровня качества жизни. Главным достижением исследования стало значимое – на 7 мес. – увеличение ОВ (медианы ОВ 34 мес. против 27 мес., ОР=0,67; 95 % ДИ 0,48–0,94; $p=0,02$).

Ожидаемо, нежелательные явления были более выражены и отмечались чаще в группе тройной комбинации. Однако исследование доказало, что профиль токсичности является предсказуемым и управляемым, что подтверждается низкой частотой отмены исследуемой терапии.

Закключение

Современный ландшафт терапии люминального HER2-отрицательного мРМЖ требует обязательного генотипирования опухоли для выбора персонализированной терапии. Применение триплета «инаволисиб + палбоциклиб + фулвестрант» в 1-й линии лечения достоверно продлевает жизнь пациентов с агрессивным PIK3CA-ассоциированным вариантом мРМЖ. Учитывая данные исследования INAVO-120, определение мутаций PIK3CA в кратчайшие сроки после выявления метастазов должно стать стандартом для больных с ранним прогрессированием болезни.

Сведения об авторах

Лубеникова Елена Владимировна, к.м.н., с.н.с. отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹, E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866
Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., проф., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³, E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

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

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

³ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

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

Для цитирования: Лубеникова Е.В., Артамонова Е.В. Инаволисиб – новая стратегия терапии эндокринорезистентного PIK3CA-ассоциированного люминального HER2-негативного рака молочной железы. Медицинский алфавит. 2026; (8): 44–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-44-48>

Список литературы / References

1. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012; 490: 61–70. DOI: 10.1038/nature11412
2. Pereira B., Chin S.F., Rueda O.M., Volland H.K., Provenzano E., Bardwell H.A., et al. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat. Commun.* 2016; 7: 11479. DOI: 10.1038/ncomms11479
3. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012; 490: 61–70. DOI: 10.1038/nature11412
4. Sokolova T.N., Aleksakhina S.N., Yanus G.A., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Lysenko A.N., et al. The frequency and spectrum of PIK3CA mutations in patients with estrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer residing in various regions of Russia. *J. Mod. Oncol.* 2021; 23: 61–67. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200744
5. Cho Y.A., Ko S.Y., Suh Y.J., Kim S., Park J.H., Park H.R., et al. PIK3CA mutation as potential poor prognostic marker in asian female breast cancer patients who received adjuvant chemotherapy. *Curr. Oncol.* 2022; 29: 2895–2908. DOI: 10.3390/curroncol29040234
6. Kim J.W., Lim A.R., You J.Y., Lee J.H., Song S.E., Lee N.K., et al. PIK3CA Mutation is Associated with Poor Response to HER2-Targeted Therapy in Breast Cancer Patients. *Cancer Res. Treat.* 2023; 55: 531–541. DOI: 10.4143/crt.2022.845
7. Filbrunn M., Signorovitch J., André F., Wang L., Lorenzo I., Ridolfi A., et al. PIK3CA mutation status, progression and survival in advanced HR+/HER2– breast cancer: A meta-analysis of published clinical trials. *BMC Cancer*. 2022; 22: 1002. DOI: 10.1186/s12885-022-10086-4
8. Mosele F., Stefanovska B., Lusque A., Tran Dien A., Garberis L., Droin N., et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2020; 31: 377–386. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.01.006
9. Glaviano A., Foo A.S., Lam H.Y., Yap K.C., Jacot W., Jones R.H., et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol. Cancer*. 2023; 22: 138. DOI: 10.1186/s12943-023-01827-6
10. Omolekan T.O., Chamcheu J.C., Buerger C., Huang S. PI3K/AKT/mTOR Signaling Network in Human Health and Diseases. *Cells*. 2024; 13: 1500. DOI: 10.3390/cells13181500
11. Katan M., Cockcroft S. Phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate: Diverse functions at the plasma membrane. *Essays Biochem.* 2020; 64: 513–531. DOI: 10.1042/EBC20200010
12. Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A. 3rd, Rugo H.S., Sahmoud T., et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 520–529. DOI: 10.1056/NEJMoa1109653
13. André F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S., et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 1929–1940. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
14. Rugo H.S., Lerebours F., Ciruelos E., Drulinsky P., Ruiz-Ortega M., Neven P., et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve). *Lancet Oncol.* 2024; 25: e629–e638. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00265-8
15. Turner N.C., Oliveira M., Howell S.J., Dalenc F., Cortes J., Gomez Moreno H.L., et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388: 2058–2070. DOI: 10.1056/NEJMoa2214131
16. Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X., et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative breast cancer that progressed on endocrine Therapy – MONARCH 2. *JAMA Oncol.* 2020; 6: 116–124. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782
17. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A., et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 514–524. DOI: 10.1056/NEJMoa1913528
18. Wang S.F., Chou C.Y., Chao Y.W., Chan T.K., Yeh W.Y., Chiang C.E., et al. Impact of PIK3CA Mutations on the Clinical Benefits of CDK 4/6 Inhibitors in HR+/HER2– Advanced Breast Cancer. *J. Cancer*. 2025; 16: 3065–3079. DOI: 10.7150/jca.111362
19. Slamon D.J., Di Lauro V., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A., et al. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2024; 42: 994–1000. DOI: 10.1200/JCO.23.00137
20. Turner N.C., Im S.A., Saura C., Juric D., Loibl S., Kalinsky K., et al. Inavolisib-Based therapy in PIK3CA-Mutated advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2024; 391: 1584–1596. DOI: 10.1056/NEJMoa2404625
21. Jhaveri K.L., Accorino M.K., Bedard P.L., Cervantes A., Gambardella V., Hamilton E., et al. Phase I/IIb Trial of Inavolisib Plus Palbociclib and Endocrine Therapy for PIK3CA-Mutated, HR+, HER2– ABC. *J. Clin. Oncol.* 2024; 42: 3947–3956. DOI: 10.1200/JCO.24.00110
22. Jhaveri K.L., Im S.A., Saura C., Loibl S., Kalinsky K., Schmid P., et al. Overall survival with inavolisib in PIK3CA-mutated advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2025; 393: 151–161. DOI: 10.1056/NEJMoa2410884

Статья поступила / Received 02.04.2026
Получена после рецензирования / Revised 08.04.2026
Принята в печать / Accepted 08.04.2026

About authors

Lubennikova Elena V., PhD Med Sci, senior researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Artamonova Elena V., Dr Med Sci (habil.), head of Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

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

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

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

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

For citation: Lubennikova E.V., Artamonova E.V. Inavolisib: a new treatment strategy for endocrine-resistant PIK3CA-associated luminal HER2-negative breast cancer. *Medical alphabet*. 2026; (8): 44–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-44-48>



Исследование оланзапина в профилактике и лечении синдрома анорексии-кахексии онкологических больных. Промежуточные результаты

О. В. Пальчинская, С. Л. Гуторов, Е. С. Обаревич, А. А. Румянцев

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Синдром анорексии-кахексии (САК) и связанная с ним потеря массы тела – частое осложнение у онкологических больных, снижающее качество жизни и выживаемость. Попытки профилактики развития и коррекции САК представляются актуальными для повышения лечебных результатов предоперационной химиотерапии ряда злокачественных опухолей. Предотвращение потери массы тела может привести к снижению частоты и степени выраженности осложнений лекарственной терапии и хирургического лечения, поддержанию адекватной дозовой интенсивности химиотерапии, улучшению качества жизни пациентов. Оланзапин, атипичный антипсихотик, продемонстрировал потенциальную возможность не только в контроле тошноты, но и в улучшении аппетита больных, получающих химиотерапию.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности пролонгированного приема низких доз оланзапина (2.5 мг/сутки) для профилактики значительной потери массы тела ($\geq 5\%$) при локализованном/местно-распространенном раке желудка и диссеминированном раке яичников на фоне предоперационной химиотерапии.

Материалы и методы. В анализ включено 30 больных. У 14 из них был диагностирован диссеминированный рак яичников, у 16 – местно-распространенный рак желудка. Данные нозологии выбраны по причине наличия в плане лечения предоперационного блока химиотерапии с последующим хирургическим этапом. Предоперационное лечение состояло из 3–4 курсов системной химиотерапии согласно нозологии. Краткая характеристика пациентов и режимов химиотерапии представлена в таблице 1. Экспериментальная группа получала низкие дозы оланзапина (2.5 мг внутрь на ночь) ежедневно до хирургического лечения с сохранением своих пищевых привычек. В группе контроля дополнительные медикаменты не назначались, пациенты придерживались своих пищевых привычек. В обеих группах по показаниям были возможны нутритивная поддержка и применение оланзапина в качестве компонента антиэметической терапии. В экспериментальной группе с этой целью допускалась эскалация дозы оланзапина до стандартной (5 мг) в дни 1–4 курса химиотерапии. В группе контроля с целью антиэметической терапии оланзапин назначали в дозе 5 мг внутрь в дни 1–4 курса. Оценка антропометрических показателей (измерение роста, веса, индекса массы тела, площади поверхности тела) проводилась до начала химиотерапии и после 3–4 курсов. Нежелательные явления химиотерапии оценивали перед каждым курсом, осложнения хирургического лечения – в течение 30 дней после оперативного лечения. Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов со снижением массы тела $\leq 5\%$. Ввиду малой выборки использовался описательный анализ.

Результаты. Среди пациентов, потерявших вес на фоне предоперационного блока химиотерапии ($n=16/30$), снижение менее 5% чаще отмечалось в группе оланзапина – у 85% (6 из 7) и у 33% (3 из 9) в группе контроля, соответственно ($p>0.05$). Стабилизация веса была ассоциирована со снижением частоты послеоперационных осложнений в группе оланзапина (13% vs 46.7%) и предотвращала снижение относительной дозовой интенсивности лечения $<85\%$ в сравнении с контролем (13% vs 26.7%).

Заключение. Предварительные данные указывают на потенциальную пользу пролонгированного приема оланзапина 2.5 мг/сут в профилактике значительной нутритивной недостаточности и улучшении переносимости лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром анорексии-кахексии, оланзапин, химиотерапия, потеря веса.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Olanzapine in the prevention and treatment of cancer-related anorexia-cachexia syndrome: interim results

O. V. Palchinskaja, S. L. Gutorov, E. S. Obarevich, A. A. Rumyantsev

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

SUMMARY

Introduction. Anorexia-cachexia syndrome (ACS) and associated weight loss are common complications in cancer patients, reducing quality of life and survival. Efforts to prevent the development and correct ACS are relevant for improving treatment outcomes in preoperative chemotherapy for several malignancies. Preventing weight loss may reduce the frequency and severity of complications from chemotherapy and surgical treatment, maintain adequate dose intensity of chemotherapy, and improve patients' quality of life. Olanzapine, an atypical antipsychotic, has demonstrated potential not only in controlling nausea but also in improving appetite in patients receiving chemotherapy.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of prolonged low-dose olanzapine (2.5 mg/day) in preventing significant weight loss ($\geq 5\%$) in patients with localized/locally advanced gastric cancer and disseminated ovarian cancer during preoperative chemotherapy.

Materials and methods. The analysis included 30 patients. Of these, 14 were diagnosed with disseminated ovarian cancer and 16 with locally advanced gastric cancer. These tumor types were selected because the treatment plan includes a preoperative chemotherapy block followed by surgery. Preoperative treatment consisted of 3–4 cycles of systemic chemotherapy according to the nosology. A summary of patient characteristics and chemotherapy regimens is presented in Table 1. The experimental group received low-dose olanzapine (2.5 mg orally at night) daily until surgical treatment while maintaining their dietary habits. In the control group, no additional medications were prescribed, and patients adhered to their dietary habits. In both groups, nutritional support and the use of olanzapine as a component of antiemetic therapy were permitted when indicated. In the experimental group, dose escalation to the standard dose (5 mg) on days 1–4 of each chemotherapy cycle was allowed for this purpose. In the control group, olanzapine was administered at a dose of 5 mg orally on days 1–4 of each cycle as antiemetic therapy. Anthropometric parameters (height, weight, body mass index, body surface area) were assessed before the start of chemotherapy and after 3–4 cycles. Adverse events of chemotherapy were evaluated before each cycle, and surgical complications were assessed within 30 days after surgery. The primary endpoint of the study was the proportion of patients with weight loss $\leq 5\%$. Due to the small sample size, descriptive analysis was used.

Results. Among patients who experienced weight loss during preoperative chemotherapy ($n=16/30$), weight loss of less than 5% was more frequently observed in the olanzapine group – in 85% (6 out of 7) – compared to 33% (3 out of 9) in the control group ($p>0.05$). Weight stability was associated with a lower incidence of postoperative complications in the olanzapine group (13% vs. 46.7%) and prevented a reduction in relative dose intensity to $<85\%$ compared to the control group (13% vs. 26.7%).

Conclusion. Preliminary data suggest a potential benefit of prolonged olanzapine administration at 2.5 mg/day in preventing significant nutritional deficiency and improving treatment tolerability.

KEYWORDS: anorexia-cachexia syndrome, olanzapine, chemotherapy, weight loss.

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

Введение

Синдром анорексии-кахексии (САК) при распространенных стадиях злокачественных опухолей выявляется у 40–80% больных [1]. При этом данное осложнение является непосредственной причиной смерти у 20% пациентов [2]. Как следствие рутинной гиподиагностики, при локализованных стадиях злокачественных опухолей частоту развития САК оценить не представляется возможным.

Установлено, что анорексия и связанная с ней потеря массы тела ухудшают прогноз, снижают качество жизни и общую выживаемость пациентов. В свою очередь, нутритивная недостаточность ассоциирована с усилением токсичности противоопухолевой терапии, что приводит к снижению дозовой интенсивности и, закономерно, эффективности нео- и адъювантного лечения, увеличению частоты развития хирургических осложнений и смертности [3]. Принимая во внимание сложность патогенеза и характер влияния анорексии на прогноз, представляется актуальной разработка и внедрение в клиническую практику мер безопасной профилактики и лечения данного состояния.

Несколько лекарственных препаратов были изучены в контексте потенциального использования для лечения и коррекции анорексии. По данным ряда ранних исследований глюкокортикостероиды и прогестины продемонстрировали клинически значимое увеличение аппетита и массы тела, обладая при этом кратковременным эффектом и значимым спектром нежелательных явлений [4]. Наиболее активно для коррекции анорексии у онкологических больных на фоне химиотерапии изучается влияние низких доз оланзапина.

В частности, в двойное слепое плацебо контролируемое исследование были включены 124 больных, из которых 112 подлежали оценке, с первичным местно-распространенным или метастатическим раком желудка, легкого и гепатобилиарным раком [5]. Пациенты были рандомизированы на две группы – оланзапин ($n = 58$; 2,5 мг в сутки в течение 12 недель) или плацебо ($n = 54$) на фоне проведения химиотерапии. Первичной конечной точкой стал набор веса более, чем на 5% и улучшение аппетита по данным визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и результатам опросника FААСТ АСS. Вторичными конечными точками были изменение нутритивного статуса, качества жизни и токсичности химиотерапии. В группе оланзапина большая часть пациентов продемонстрировала увеличение веса на 5% и более (35 из 58 [60%] против 5 из 54 [9%], $P < 0.001$) и улучшение аппетита по данным ВАШ (25 из 58 [43%] против 7 из 54 [13%], $P < 0.001$) и результатам опросника FААСТ АСS (13 из 58 [22%] против 2 из 54 [4%], $P = 0.004$). В исследуемой группе также было продемонстрировано улучшение качества жизни, нутритивного статуса и снижение частоты осложнений проводимой химиотерапии.

В свою очередь, в мета-анализе Ashlynn Brag и соавт. оланзапин не продемонстрировал значимых преимуществ в стимуляции набора массы тела при сравнении с понсегроабом и анаморелином [6]. Однако, авторы выделили его в качестве наиболее предпочтительного агента для коррекции САК, за счет не только стимуляции набора массы тела, но и улучшения качества жизни по данным шкалы АСS опросника качества жизни FААСТ.

Эффективность оланзапина при САК может быть связана не только с его антидофаминергической и антисеротониновой активностью, подавляющей тошноту, но и с модуляцией цитокинового каскада (влияние на IL-1 β , TNF- α), а также со стимуляцией грелина и нейропептида Y, ответственных за регуляцию аппетита [7]. Это делает его уникальным препаратом, потенциально блокирующим многофакторный патогенез кахексии.

Мы предположили, что низкие дозы оланзапина при пролонгированном применении у больных на фоне предоперационного блока химиотерапии могут не только профилактировать анорексию, но и улучшать качество жизни и снижать выраженность нежелательных явлений химиотерапии.

Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование включали пациентов старше 18 лет в удовлетворительном общем соматическом состоянии (ECOG ≤ 2), с локализованным или местно-распространенным раком желудка и диссеминированным раком яичников. План лечения включал проведение предоперационной/неoadъювантной химиотерапии с последующим хирургическим лечением. Выбор нозологий был обусловлен наличием высоких рисков развития анорексии и кахексии. Пациенты имели возможность принимать пищу и лекарственные препараты внутрь. Критериями не включения в исследование были прием нейролептиков, антидепрессантов, в том числе оланзапина, длительностью более 4 дней по прочим показаниям, прием системных кортикостероидов длительностью более 7 дней за последние 4 недели.

До начала лечения и по завершении 3–4 курсов предоперационного лечения оценивали общее состояние по шкале ECOG, антропометрические показатели (измерение роста, веса, индекса массы тела, площади поверхности тела). Нежелательные явления оценивали перед каждым курсом химиотерапии, осложнения хирургического лечения – в течение 30 дней после оперативного лечения.

Экспериментальная группа получала низкие дозы оланзапина (2,5 мг внутрь на ночь) ежедневно до хирургического лечения с сохранением своих пищевых привычек. В группе контроля дополнительных медикаментов не назначали, пациенты придерживались своих пищевых привычек. В обеих группах по показаниям были возможны нутритивная поддержка и применение оланзапина в качестве компонента антиэметической терапии. В экспериментальной группе с этой целью допускалась эскалация дозы оланзапина до стандартной (5 мг) в дни 1–4 курса химиотерапии. В группе контроля в режиме антиэметической терапии оланзапин назначали в дозе 5 мг внутрь в дни 1–4 курса. Оценка антропометрических показателей (роста, веса, индекса массы тела, площади поверхности тела) проводилась до начала химиотерапии и после 3–4 курсов. Для оценки качества жизни использовался опросник EORTC-QLQ.

Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов со снижением массы тела не более, чем на 5% на фоне химиотерапии. Данная конечная точка выбрана на основании критериев международного консенсуса по диагностике и классификации кахексии, ассоциированной со злокачественными опухолями [8]. В соответствии с ним,

утвержденным диагностическим критерием кахексии является потеря массы тела более 5 % от исходной. Кроме того, незначительная потеря массы тела (менее 5 %) на фоне проведения химиотерапии, может быть, вызвала регрессом асцита или плеврита и расцениваться как эффект лечения. В данной статье представлены только результаты оценки динамики массы тела, частоты и выраженности осложнений лечения.

Результаты

Из 50 больных, к настоящему времени включенных в исследование, оценке подлежали 30, получившие предоперационный блок химиотерапии и хирургическое лечение. Характеристика представлена в *таблице 1*. Данные проанализированы для первых 3–4 курсов химиотерапии, согласно нозологии и допустимым отклонениям от плана инициальной терапии. Так, 4 курса предоперационного лечения было проведено всем больным раком желудка и 6 из 14 раком яичников.

Снижение массы тела на фоне предоперационной химиотерапии было у 47 % (7 из 15) пациентов в группе оланзапина и 60 % (9 из 15) в группе контроля. Снижение не более, чем на 5 %, было у 85 % (6 из 7) в группе оланзапина и 33 % (3 из 9) в контрольной, соответственно ($p > 0,05$). В свою очередь, увеличение массы тела было у 47 % (7 из 15) в группе оланзапина и только у 20 % (3 из 15) в группе контроля. Из них набор массы более, чем на 5 %, был у 28 % (2 из 7) и 0 % в экспериментальной и контрольной группах, соответственно (*рис. 1*).

Снижение относительной дозовой интенсивности (ОДИ) режимов химиотерапии менее 85 % вследствие развития нежелательных явлений было у 13 % (2 из 15) в группе оланзапина и у 26,7 % (4 из 15) в группе контроля ($p > 0,05$). Исходная редукция доз химиотерапии до ОДИ 75 % была у одного пациента в группе оланзапина и у 5 в группе контроля. Повышение ОДИ до 100 % удалось достичь у 1 в группе оланзапина (100 %) и у 3 из 5 больных в контрольной группе (60 %) (*табл. 2*). Один пациент в контрольной группе не завершил весь объем запланированного блока предоперационной химиотерапии из-за непереносимой токсичности.

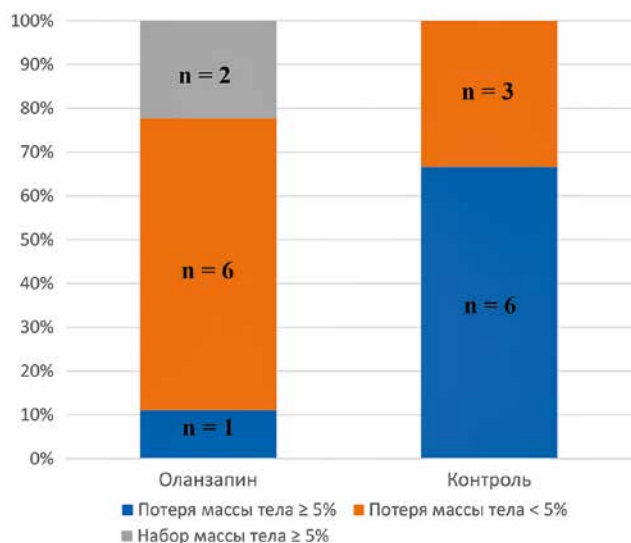


Рисунок 1. Динамика клинически значимого изменения массы тела на фоне предоперационной химиотерапии, n – количество пациентов

Таблица 1
Исходная характеристика пациентов

	Группа оланзапина (n=15)	Группа контроля (n=15)
Пол		
Мужчины	5	5
Женщины	10	10
Возраст		
< 50 лет	3	5
≥ 50 лет	12	10
ECOG		
0–1	14	12
2	1	3
Нозология		
Рак яичников	9	5
Рак желудка	6	10
Нутритивный статус		
< 3 баллов	10	8
≥ 3 баллов	5	7
Схема лекарственной терапии		
ТС 3w	8	0
ТС 1w	1	5
FLOT	4	10
mFOLFOX	2	0
Применение оланзапина в дозе 5 мг в качестве антиэметика	4	2
Нутритивная поддержка	2	3

Примечание. ТС 3w – паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин АУС 6 в/в в 1-й день каждые 3 недели; ТС 1w – паклитаксел 60 мг/м² в/в еженедельно + карбоплатин АУС 2 в/в еженедельно; FLOT – доцетаксел 50 мг/м² в/в в 1-й день + оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1-й день + кальция фолилат 200 мг/м² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 2600 мг/м² в/в инфузия 24 часа каждые 2 недели; mFOLFOX – оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1-й день + кальция фолилат 400 мг/м² в/в в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в 1-й день + 2400 мг/м² в/в инфузия 46–48 часов каждые 2 недели.

Нежелательные явления 3 и 4 степени тяжести были у 7 в группе оланзапина и у 5 в группе контроля. После проведения первого курса химиотерапии тошнота 1 и 2 степени выраженности была у 8 больных (53 %) в группе оланзапина и у 5 (33 %) в контрольной группе. Рвота 1 степени после первого курса была у 4 пациентов (27 %) в группе оланзапина и отсутствовала в группе контроля.

Таблица 2
Динамика массы тела, ОДИ и частота нежелательных явлений на фоне предоперационной химиотерапии, частота послеоперационных осложнений

	Группа оланзапина (n=15)	Группа контроля (n=15)
Изменение массы тела		
Потеря массы тела ≥ 5 %	1/7	6/9
Потеря массы тела < 5 %	6/7	3/9
Набор массы тела ≥ 5 %	2	0
Динамика ОДИ на фоне лечения		
Редукция ОДИ до 75 %	2	4
Эскалация ОДИ до 100 % при исходно редуцированных дозах	1/1	3/5
НЯ 3–4 степени		
Нейтропения	7	3
Тромбоцитопения	0	1
Диарея	0	1
Послеоперационные осложнения	2	7

Примечание. ОДИ – относительная дозовая интенсивность; НЯ – нежелательные явления.

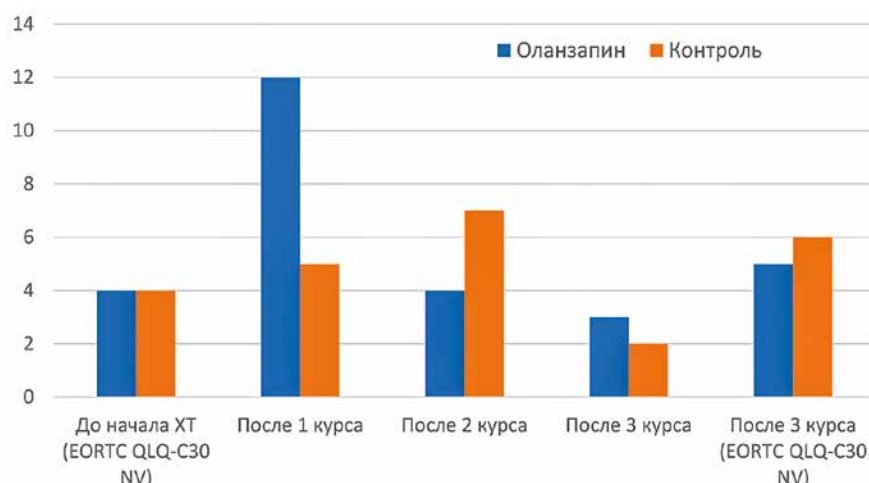


Рисунок 2. Частота развития тошноты и рвоты всех степеней тяжести на фоне предоперационной химиотерапии

После 3-го курса химиотерапии тошнота 1–2 степени была у 3 (20%) в группе оланзапина и у 2 (13%) в контрольной. Однако, по данным опросника EORTC QLQ-C30 5 пациентов (33%) в группе оланзапина и 6 (40%) в контроле отметили тошноту или рвоту после 3 курса химиотерапии (по данным оценки согласно объединенной шкалы симптома «Тошнота и рвота») (рис. 2).

В группе оланзапина был один случай ксеростомии (1 ст.), один эпизод головокружения при вертикализации (1 ст.), что не потребовало отмены препарата.

У 13% (2 из 15) пациентов в группе оланзапина и у 46,7% (7 из 15) в группе контроля отмечено развитие послеоперационных осложнений в первые 30 суток после хирургического лечения ($p>0,05$).

Ограничения исследования. В связи с текущим размером выборки ($n=30$) и преобладающим описательным характером промежуточного анализа представленные результаты являются наблюдаемыми тенденциями.

Обсуждение

Настоящее исследование представляет собой предварительные результаты оценки роли пролонгированного приема низких доз оланзапина в профилактике синдрома анорексии-кахексии на фоне неoadъювантной химиотерапии высокой степени эметогенности по поводу рака желудка и яичников.

Основной задачей было предотвращение клинически значимой потери массы тела ($\geq 5\%$), которая является одним из ключевых факторов ухудшения прогноза онкологического заболевания [4]. По нашим данным доля пациентов со снижением массы тела в пределах пороговых 5% в группе оланзапина составила 85%, а в контрольной – 33% с разницей более, чем в 2,5 раза. Таким образом, клинически значимая потеря массы тела была значимо реже у получавших пролонгированный прием оланзапина.

Помимо влияния на нутритивный статус, нами отмечены позитивные тенденции в отношении безопасности лечения. Выявлено снижение частоты послеоперационных осложнений (13% vs 46,7% в группе контроля) и случаев снижения ОДИ в группе оланзапина (13% vs 26,7% соответственно).

В нашем исследовании в группе оланзапина была более высокая частота нейтропении 3–4 ст. (46,7% vs 20%) по сравнению с группой контроля, что может быть связано с преобладанием в экспериментальной группе пациентов, получающих трехнедельный режим химиотерапии ТС (паклитаксел + карбоплатин), не предусматривающий рутинное назначение ГКСФ. Кроме того, возможной причиной частоты гематологической токсичности могло стать большее количество курсов, проведенных с соблюдением режима дозирования химиопрепаратов. По этой же причине, вероятно, частота тошноты

и рвоты при первом курсе химиотерапии была выше в группе оланзапина. Поскольку трехнедельный режим ТС обладает большей эметогенностью, чем еженедельный, применение низких доз оланзапина у таких пациентов требует, по-видимому, «нагрузочной дозы» 5 мг в дни 1–4 первого курса с последующим переходом на 2,5 мг ежедневно.

Эти данные формально противоречат результатам недавнего систематического обзора и мета-анализа Zhang et al. [7], который обобщил данные 8 рандомизированных исследований по применению оланзапина у 1421 онкологического больного, где было показано, что оланзапин значительно снижает общий риск тошноты и рвоты, а также может способствовать снижению частоты других НЯ, связанных с химиотерапией. Авторы заключили, что оланзапин демонстрирует плеiotропный положительный эффект, выходящий за рамки антиэметической терапии.

Наши промежуточные данные о динамике характера тошноты (первоначально более высокая частота низких степеней выраженности в группе оланзапина с последующим снижением к поздним курсам) требуют осторожной интерпретации, но могут отражать адаптацию к препарату, или его комплексное влияние на различные медиаторы кахексии и токсичности.

Заключение

Таким образом, представленные данные позиционируют пролонгированный прием оланзапина в дозе 2,5 мг/сут как перспективную стратегию профилактики значительной потери веса и улучшения переносимости неoadъювантной химиотерапии.

Список литературы / References

1. Takahashi S, Matsumoto K, Ohba K, Nakano Y, Miyazawa Y, Kawaguchi T. The Incidence and Management of Cancer-Related Anorexia During Treatment with Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors. *Cancer Management and Research*. 2023; (15): 1033–1046. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S417238>
2. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. *Journal of Medicine*. 1975; (1): 61–64. PMID:1056415.
3. Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, Buonaccorso L, de van der Schueren MAE, Baldwin C, Chasen M, Ripamonti CI. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open*. 2021; (3): 100092. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100092>.

4. Chen H, Ishihara M, Kazahari H, Ochiai R, Tanzawa S, Honda T, Ichikawa Y, Horita N, Nagai H, Watanabe K, Seki N. Efficacy and safety of pharmacotherapy for cancer cachexia: A systematic review and network meta-analysis. *Cancer Medicine*. 2024; (17): e70166. <https://doi.org/10.1002/cam4.70166>
5. Sandhya L, Devi Sreenivasan N, Goenka L, Dubashi B, Koyal S, Solaiappan M, Govindarajalou R, Kt H, Ganesan P. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of Olanzapine for Chemotherapy-Related Anorexia in Patients With Locally Advanced or Metastatic Gastric, Hepatopancreaticobiliary, and Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; (14): 2617–2627. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01997>
6. Brar A, Kim N, Soni P, Shah K, Bajpai J. Efficacy and Safety of Pharmacotherapy in Cancer-Related Anorexia and Cachexia Symptoms: An Updated Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Question*. 2025; 2(2): e61 <https://doi.org/10.69854/jcq.2025.0004>
7. Sutherland A, Naessens K, Plugge E, Ware L, Head K, Burton MJ, Wee B. Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; (9): CD012555. <https://doi.org/10.1002/14651858>
8. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottfery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncology*. 2011; (5): 489–495. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7)

Статья поступила / Received 30.03.2026
Получена после рецензирования / Revised 08.04.2026
Принята в печать / Accepted 08.04.2026

Сведения об авторах

Пальчинская Ольга Владимировна, аспирант отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения научно-исследовательского института клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова. E-mail: kfoli@mail.ru. SPIN: 5844-1531. ORCID: 0000-0001-9354-0388

Гуторов Сергей Львович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 4 отдела лекарственного лечения научно-исследовательского института клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова. E-mail: slgutorov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5912-1155

Обаревич Екатерина Сергеевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения научно-исследовательского института клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова. E-mail: obarevich@list.ru. ORCID: 0000-0001-9885-3922

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 4 научно-исследовательского института клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова. E-mail: alexeymma@gmail.com. ORCID 0000-0003-4443-9974

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

Автор для переписки: Ольга Владимировна Пальчинская, E-mail: kfoli@mail.ru

Для цитирования: Пальчинская О.В., Гуторов С.Л., Обаревич Е.С., Румянцев А.А. Исследование оланзапина в профилактике и лечении синдрома анорексии-кахексии онкологических больных. Промежуточные результаты. *Медицинский алфавит*. 2026; (8): 49–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-49-53>

About authors

Palchinskaia Olga V., postgraduate student at Chemotherapy Dept No 4 of Dept of Drug Therapy Methods of academician N. N. Trapeznikov Institute of Clinical Oncology. E-mail: kfoli@mail.ru. SPIN: 5844-1531. ORCID: 0000-0001-9354-0388

Gutorov Sergei L., Dr Med Sci (habil.), lead research at Chemotherapy Dept No 4 of Dept of Drug Therapy Methods of academician N. N. Trapeznikov Institute of Clinical Oncology. E-mail: slgutorov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5912-1155

Obarevich Ekaterina S., medical oncologist at Chemotherapy Dept No 2 of Dept of Drug Therapy Methods of academician N. N. Trapeznikov Institute of Clinical Oncology. E-mail: obarevich@list.ru. ORCID: 0000-0001-9885-3922

Rumyantsev Alexey A., PhD Med Sci, head of Chemotherapy Dept No 4 of Dept of Drug Therapy Methods of academician N. N. Trapeznikov Institute of Clinical Oncology. E-mail: alexeymma@gmail.com. ORCID 0000-0003-4443-9974

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

Corresponding author: Palchinskaia Olga V. E-mail: kfoli@mail.ru

For citation: Palchinskaia O. V., Gutorov S. L., Obarevich E. S., Rumyantsev A. A. Olanzapine in the prevention and treatment of cancer-related anorexia-cachexia syndrome: interim results. *Medical alphabet*. 2026; (8): 49–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-49-53>



Динамика выбора адъювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы в реальной клинической практике: третий последовательный анализ предпочтений врачей в Российской Федерации

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

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

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

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

РЕЗЮМЕ

Неоадъювантная химиотаргетная терапия (НАХТТ) HER2-положительного рака молочной железы с включением двух моноклональных антител (трастузумаба и пертузумаба) позволяет добиться максимальной частоты полных патоморфологических регрессий (pCR), что значительно улучшает прогноз и отдаленные результаты лечения. По нашим данным, даже в популяции пациенток, «обогащенной» местнораспространенными неоперабельными опухолями (T4 или N2–3), применение режима TCHP обеспечивает более 60% pCR. По данным рандомизированного клинического исследования (РКИ) 3 фазы KATHERINE в случае обнаружения резидуальной опухоли любого размера (RCB I, II и III) проведение постнеоадъювантной терапии трастузумабом эмтанзином (T-DM1) достоверно улучшает выживаемость. Однако в РФ показанием для назначения адъювантной терапии (АТ) T-DM1 является только RCB II и III, в то время как при RCB I (минимальная остаточная опухоль) рекомендовано проведение АТ трастузумабом, входящим в схему НАХТТ. Для оценки реальной клинической практики в Российской Федерации и выявления динамики предпочтений врачей в назначении адъювантной таргетной терапии было проведено уже третье последовательное (2021 г., 2023 г. и 2025 г.) исследование-опрос «Терапия HER2-положительного рака молочной железы», включающее в том числе вопросы, посвященные постнеоадъювантному этапу. В опросе приняли участие 50 специалистов-онкологов из 6 регионов страны (Центр, Северо-Запад, Сибирь/Дальний Восток, Юг, Урал, Волга), которые либо самостоятельно, либо в составе Консилиума назначают лечение пациентам с диагнозом HER2-положительный РМЖ. В данной публикации отражены результаты оценки предпочтений специалистов при назначении адъювантной и постнеоадъювантной терапии. В 2025 году НАХТТ была назначена/запланирована только 75% пациенток с ранним (M0) HER2+ РМЖ, что несколько ниже по сравнению с предыдущими опросами. Частота достижения pCR после НАХТТ, по мнению опрошенных, составила 49%, еще в 23% случаев зарегистрировано RCB I, в 2% случаев оценка патоморфологического ответа не проводилась. Таким образом, процент пациентов с умеренной и выраженной остаточной опухолью (RCB II–III) после проведения НАХТТ в 2025 г. значительно уменьшился и составил всего 26% по сравнению с 35% в 2023 г. и 73% в 2021 г.. Подавляющее число пациенток с RCB II–III (88%) в 2025 г. получали постнеоадъювантную АТ-T-DM1 по сравнению с 68% в 2023 г. и 24% в 2021 г. Кроме того, иногда T-DM1 назначался в РКП в РФ также и при RCB I. При анализе выполнения плана постнеоадъювантной терапии T-DM1 отмечена высокая приверженность пациенток и хорошая переносимость препарата: полный курс из 14 циклов завершили 82,2%, от 7 до 13 циклов получили еще 17,4%. В целом при выборе программы лекарственного лечения раннего первично-операбельного и местнораспространенного неоперабельного HER2-положительного РМЖ в РФ приоритетом является эффективность и безопасность терапии. Значение проблемы доступности препаратов неуклонно снижается.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: HER2-положительный рак молочной железы, пертузумаб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, T-DM1, адъювантная терапия, постнеоадъювантная терапия, предпочтения специалистов, российская клиническая практика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The dynamics of adjuvant therapy selection for HER2-positive breast cancer in real clinical practice: the third consecutive analysis of physicians' preferences in the Russian Federation

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

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

² Department of Oncology and Radiation Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

³ Department of Oncology and Thoracic Surgery, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

SUMMARY

Neoadjuvant chemotargeted therapy for HER2 positive breast cancer, incorporating two monoclonal antibodies (trastuzumab and pertuzumab), enables achieving the maximum rate of pathologic complete responses (pCR), which significantly improves the prognosis and long term treatment outcomes. According to our data, even in a patient population "enriched" with locally advanced inoperable tumours (T4 or N2–3), the use of the TCHP regimen ensures a pCR rate exceeding 60%. Based on the findings of the phase 3 randomized clinical trial KATHERINE, in cases where residual tumour of any size is detected (RCB I, II, and III), administration of post neoadjuvant therapy with trastuzumab emtansine (T-DM1) significantly improves survival. However, in the Russian Federation, the indication for adjuvant therapy with T-DM1 is limited to RCB II and III only. In contrast, for RCB I (minimal residual tumour), adjuvant therapy with trastuzumab – which is part of the NACHTT regimen – is recommended. To assess real-world clinical practice in the Russian Federation and identify trends in physicians' preferences for adjuvant targeted therapy, the third consecutive survey

study "Therapy for HER2-Positive Breast Cancer" (conducted in 2021, 2023, and 2025) was carried out. The survey included questions addressing the post-neoadjuvant phase. Fifty oncology specialists from six regions of the country (Central, Northwestern, Siberia/Far East, Southern, Ural, and Volga regions) participated in the survey. These specialists either independently or as part of a tumor board prescribe treatment for patients diagnosed with HER2-positive breast cancer. This publication presents the results of assessing specialists' preferences in prescribing adjuvant and post-neoadjuvant therapy. In 2025, neoadjuvant chemotargeted therapy (NACTT) was prescribed/planned for only 75% of patients with early-stage (M0) HER2+ BC, which is slightly lower compared to previous surveys. According to the respondents, the pCR rate after NACTT was 49%; RCB I was reported in another 23% of cases, while pathological response assessment was not performed in 2% of cases. Thus, the proportion of patients with moderate to severe residual tumour (RCB II–III) after NACTT significantly decreased in 2025, reaching only 26%, compared to 35% in 2023. The vast majority of patients with RCB II–III (88%) received post-neoadjuvant T-DM1 adjuvant therapy in 2025, compared to 68% in 2023 and 24% in 2021. Additionally, T-DM1 was occasionally prescribed in the Russian clinical practice for RCB I cases as well. Analyzing adherence to the post-neoadjuvant T-DM1 therapy plan, high patient compliance and good drug tolerability were noted: 82.2% completed the full course of 14 cycles, while another 17.4% received 7 to 13 cycles. Overall, when selecting a drug treatment regimen for early operable and locally advanced inoperable HER2-positive BC in the Russian Federation, the priority is given to therapy efficacy and safety. The significance of the issue of drug availability is steadily decreasing.

KEYWORDS: HER2-positive breast cancer, pertuzumab, trastuzumab, trastuzumab emtansine, T-DM1, adjuvant therapy, post-neoadjuvant therapy, specialists' preferences, Russian clinical practice.

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

Введение

Рак молочной железы (PMЖ) занимает второе место в структуре общей (без поправки на пол) заболеваемости и четвертое место в структуре смертности от злокачественных новообразований в мире [1]. Такие весомые количественные показатели ставят проблему PMЖ в ряд наиболее значимых для здравоохранения большинства стран не только с точки зрения необходимого объема затрачиваемых на лечение сил и средств, но и с точки зрения серьезных экономических потерь, измеряемых в процентах от ВВП и в годах утраченной продуктивной жизни [2]. В Российской Федерации PMЖ занимает 2-е место в структуре онкозаболеваемости (и первое среди женского населения). К сожалению, после небольшого снижения в период COVID-19 ежегодное число впервые выявленных случаев данной нозологии стало вновь неуклонно возрастать, и в 2024 году в Российской Федерации PMЖ впервые диагностирован у 84473 женщин [3].

Показатели 5-летней выживаемости при PMЖ являются одними из самых высоких среди всех злокачественных новообразований [1, 3]. Важную роль в достижении таких результатов играют не только успехи в ранней диагностике, которые привели к значительному увеличению доли пациентов с I и II стадиями PMЖ, но и разработка и внедрение в клиническую практику современных и эффективных методов лекарственного лечения. В отношении HER2-позитивного PMЖ речь идет о целом арсенале препаратов, направленных на блокаду рецептора: применение моноклональных антител трастузумаба и пертузумаба, а также малых молекул – ингибиторов тирозинкиназ и первого конъюгата моноклонального антитела с химиопрепаратом – трастузумаба эмтанзина радикально изменило прогноз пациентов с HER2+ PMЖ не только по данным рандомизированных клинических исследований (РКИ), но и в условиях реальной клинической практики (РКП). Так, французское многоцентровое наблюдательное исследование по оценке динамики продолжительности жизни у пациенток с впервые установленным в период с 2008 по 2017 год диагнозом метастатический PMЖ (мPMЖ) показало, что наибольшая прибавка в медиане общей выживаемости (ОВ) отмечена именно при HER2-позитивном подтипе [4]. Анализ регистра SONABRE (Нидерланды) подтвердил, что ключевую роль в увеличении медианы ОВ при HER2+ мPMЖ с 22,7 мес. в 2008–2012 гг. до 40,9 мес. в 2013–2017 гг. сыграло внедрение в клиническую практику пертузумаба и трастузумаба эмтанзина [5].

Аналогичные – поистине тектонические сдвиги произошли и в лечении раннего HER2+ PMЖ.

На первом этапе в 2006 году в качестве стандарта в клиническую практику вошла АТ трастузумабом в течение 1 года после радикальной операции. Основанием для такого решения стали результаты регистрационного [6] и целого ряда последующих РКИ [7–10]. В 2021 году 13864 больных из 7 РКИ были включены в мета-анализ с медианой наблюдения от окончания АТ трастузумабом более 10 лет [11]. По сравнению со стандартной на тот момент АХТ добавление трастузумаба на 9% увеличило 10-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ) (95% ДИ: 7,4–10,7; $p < 0,0001$) со снижением риска рецидива или смерти на 35% (ОР=0,66, 95% ДИ: 0,62–0,71; $p < 0,0001$). Аналогичные данные были получены в отношении ОВ: абсолютный выигрыш на 10 лет наблюдения достиг 6,5% ($p < 0,0001$), снижение риска смерти составило 33% (ОР=0,67, 95% ДИ: 0,61–0,73; $p < 0,0001$).

Попытка увеличить продолжительность АТ трастузумабом до 2 лет не улучшила отдаленные результаты [7]. Многочисленные исследования по сокращению его применения в адьюванте [8,9,10,12,13], за исключением одного РКИ PERSEPHONE [14], также оказались неудачными. Последней попыткой изменить стандартную 1-годичную продолжительность терапии трастузумабом стал представленный на ESMO2021 мета-анализ, объединивший индивидуальные данные пациентов из 5 исследований (SHORT-HER, SOLD, HORG, PHARE и Persephone) [15]. Авторам удалось доказать, что эффективность сокращенной до 6 месяцев терапии трастузумабом не уступает стандартной 12-месячной продолжительности, но снижает частоту кардиальных осложнений, однако это не привело к изменению рекомендаций и стандартной клинической практики. Напротив, следующим шагом стала очередная интенсификация АТТ у пациентов, не получавших неоадьювант. Как показало РКИ APHINITY [15, 17], добавление второго антитела – пертузумаба, продемонстрировавшего впечатляющий выигрыш в ОВ при мPMЖ в исследовании CLEOPATRA [18], улучшило результаты лечения и у пациенток с ранними стадиями, однако выигрыш уже не был столь значительным. При медиане наблюдения 8,4 года добавление пертузумаба к стандартной АХТ с трастузумабом на 2,6% улучшило 8-летнюю БРВ (88,4% vs 85,8%, ОР= 0,77; 95% ДИ: 0,66–0,91), различий в показателях

8-летней ОВ в общей популяции не выявлено (92.7% vs 92.0%, OR=0.83; 95% ДИ: 0.68–1.02, $p=0.078$). По данным подгруппового анализа наибольшая эффективность зафиксирована у пациентов с пораженными лимфатическими узлами (N+) – 4.9% (86.1% vs 81.2%), экспрессия рецепторов половых гормонов значимо не влияла на эффективность. В российских клинических рекомендациях назначение АХТТ комбинацией трастузумаба и пертузумаба зарезервировано только для подгруппы пациенток с N2, которые не получали НАХТТ и были прооперированы на 1-м этапе [19].

Необходимо отметить, что такая ситуация является довольно редкой, практически исключительной, так как подавляющее большинство пациенток с ранним или местнораспространенным HER2+ РМЖ (с $\geq T2$ cN0) должны получать неоадъювантную химиотаргетную терапию [20–22], основным критерием эффективности которой является частота достижения pCR, который является фактором благоприятного прогноза и суррогатным маркером улучшения выживаемости [23], тогда как наличие резидуальной опухоли коррелирует с достоверным ухудшением отдаленных результатов [24, 25]. Максимальная частота pCR отмечена для режимов с двумя моноклональными антителами – трастузумабом и пертузумабом, при этом, по нашим данным, существенные преимущества имеет безантрациклиновый режим ТСНР (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб), обеспечивающий более 60% pCR во всех клиничко-патоморфологических подгруппах (независимо от возраста, стадии, поражения лимфоузлов и статуса гормональных рецепторов) [26]. Такие высокие результаты были достигнуты в крайне неблагоприятной популяции – почти половина пациенток в нашем исследовании имели не просто местнораспространенный, а неоперабельный РМЖ (T4 или N2–3). К сожалению, попытка улучшить результаты последовательной НАХТТ: антрациклины, затем таксаны + ТТ (сначала 4 АС, затем – доцетаксел или паклитаксел + трастузумаб + пертузумаб) оказалась неудачной. Проведение первого этапа по схеме АС в дозоуплотненном режиме (1 раз в 2 недели) не увеличило частоту pCR [27]. Видимо, ключевую роль при этом подтипе имеет именно применение двойной анти-HER2 терапии.

Но что же делать пациенткам, у которых, несмотря на самую современную НАХТТ, после операции обнаруживается резидуальная опухоль? Ответ на этот вопрос был получен в РКИ 3 фазы KATHERINE [28], целью которого стал поиск наиболее надежного режима адъювантной терапии у пациенток с HER2+ РМЖ и остаточной опухолью после НАХТТ [24, 25]. В исследование было включено почти 1,5 тыс пациентов с резидуальной опухолью RCB I–II–III после НАХТТ, проведенной в РКИ. Проводилась рандомизация на проведение стандартной адъювантной терапии (14 циклов трастузумаба – количество выбрано с учетом минимального (4) числа циклов НАТ с анти-HER2 антителами, так как годовой курс таргетной терапии предусматривает назначение 18 циклов трастузумаба) или перевод на 14 циклов трастузумаба эмтанзина (T-DM1); адъювантная эндокринотерапия и адъювантная лучевая терапия проводились

по показаниям одновременно с анти-HER2 терапией. При медиане наблюдения 8,4 года перевод на трастузумаб эмтанзин достоверно улучшил показатели 7-летней выживаемости без инвазивного рака (ВБИЗ, iDFS), которые составили 80,8% в группе T-DM1 против 67,1% в группе трастузумаба – с впечатляющим абсолютным выигрышем +13,7% (OR=0,54; 95% ДИ 0,44–0,66). Это преимущество реализовалось и в достоверном улучшении ОВ: терапия трастузумабом эмтанзином достоверно снизила риск смерти на 34% (OR=0,66; 95% ДИ: 0,51–0,87; $p=0,0027$), 7-летняя ОВ составила 89,1% против 84,4% соответственно. На сегодняшний день постнеоадъювантная терапия T-DM1 является признанным стандартом лечения пациентов с остаточной инвазивной опухолью, а трастузумаб эмтанзин рекомендован в большинстве стран для пациенток с любой степенью резидуальной опухоли [29, 30]. В российских рекомендациях перевод на адъювантную терапию T-DM1 предусмотрен только для пациенток с умеренной и выраженной резидуальной опухолью, оцененной как RCB II–III, в то время как при tpCR (RCB 0) и RCB I рекомендовано продолжить АТТ трастузумабом до общей длительности 12 месяцев [31]. Кроме того, ряд российских клинических рекомендаций имеет альтернативный характер, что позволяет выбрать ту или иную стратегию терапии конкретному пациенту.

Целью нашей работы являлась оценка рутинной практики адъювантной терапии первично-операбельного и местнораспространенного первично неоперабельного HER2+ РМЖ после проведения НАХТ в Российской Федерации.

Методы

В данной публикации отражены и проанализированы результаты очередного (третьего) последовательного – с интервалом в 2 года онлайн опроса, проведенного с помощью системы CAWI (Computer Assisted Web Interviewing). Нами проанализирован раздел исследования «Терапия HER2-положительного рака молочной железы», посвященный адъювантному и постнеоадъювантному лечению.

В опросе приняли участие специалисты-онкологи – заведующие или исполняющие обязанности заведующих отделениями лекарственной терапии, которые либо самостоятельно, либо в составе Консилиума назначают лечение пациентам с диагнозом HER2-положительный РМЖ. В данной публикации отражены результаты оценки предпочтений специалистов при назначении адъювантной и постнеоадъювантной терапии в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации относительно имеющихся терапевтических опций при раннем HER2-положительном РМЖ. Дополнительно проведен сравнительный анализ с результатами аналогичного опроса, проведенного в 2021 и в 2023 годах [32,33].

Сразу же оговоримся, что под термином «ранний РМЖ» мы подразумеваем любую степень распространенности заболевания при отсутствии отдаленных метастазов (M0).

Результаты

В очередном опросе приняли участие 50 специалистов-онкологов – заведующих или исполняющих обязанности заведующих отделениями лекарственной

Целевая аудитория (всего 50 интервью)



30 % Лично принимают решение о назначении терапии пациенткам с HER-2 РМЖ

70 % Принимают решение в составе комиссии



Сроки проведения

■ Сентябрь – октябрь 2025



География

■ Вся Россия в соответствии с списком ЛПУ с сегментацией выборки по федеральным округам

Регион	Количество интервью
Центр	8
Северо-Запад	5
Сибирь / Дальний Восток	14
Юг	9
Урал	8
Волга	6
Итого	50



ТИП ОТДЕЛЕНИЯ

Круглосуточный стационар	64 %
Дневной стационар	36 %

Рисунок 1.

терапии из 6 регионов страны (Центр, Северо-Запад, Сибирь/Дальний Восток, Юг, Урал, Волга). 30% респондентов самостоятельно назначают лечение, 70% – принимают решение в составе комиссии. Среди респондентов 64% специалистов работают в круглосуточных стационарах, 36% – в дневных (рис. 1).

Общий объем когорты пациенток с диагнозом РМЖ в учреждениях, где работали опрошенные специалисты, в 2025 году составил 6426 случаев, из них ранние стадии (M0 по TNM) диагностировались с такой же частотой, как и при предыдущих опросах [22, 33] – 53% (n=3391), HER2+ подтип при раннем РМЖ выявлен у 1257 (37%), среднее число пациенток с ранним HER2+ РМЖ в одном отделении составило 26,2 случая. Отрадно, что доля пациенток с определенным HER2 статусом до назначения первичного лечения в 2025 году достигла 95% (рис. 2).

Когорта раннего (Т любое, N любое, M0 по TNM) HER2+ РМЖ

Неoadъювантную терапию + операцию + постнеoadъювантную анти-HER2 терапию (либо такая терапия запланирована) получали в 2025 году 74,9% (940/1257) пациенток с ранним HER2+ РМЖ. Не получали НАТ и получали/запланирована АТ 22,4% пациенток, еще в 2,8% случаев HER2+ раннего РМЖ выполнено только оперативное лечение.

Метод оценки эффективности НАТ

В 2025 году при оценке эффективности НАХТТ в большинстве учреждений (85%) использовалась система RCB с определением степени резидуальной опухоли. Только 6% опрошенных получали информацию про наличие или отсутствие полного патоморфологического ответа (есть pCR/нет pCR или в виде ypT0-Ia ypN0 / ypT ≥ 1b или



Рисунок 2.

Таблица 1

Использование системы RCB в ЛПУ, % врачей	Все врачи	Центр	Северо-Запад	Волга	Юг	Урал	Сибирь / Дальний Восток
Да	85	88	80	83	88	100	77
Определяем только pCR/нет pCR (ypT0-Ia ypN0 / ypT ≥ 1b или ypN (+))	6	0	0	0	13	0	15
Используется другая система оценки по Лавниковой	4	13	20	0	0	0	0
Не знаю	4	0	0	17	0	0	8

ypN (+)). В 4 % учреждений по-прежнему использовалась система оценки по Лавниковой и еще 4 % опрошенных затруднились ответить на этот вопрос, что свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования системы профессиональной подготовки.

Частота использования системы RCB колебалась в зависимости от региона и составила в Сибири и на Дальнем Востоке 77 %, на Северо-Западе 80 %, в регионе Волга 83 %, в ЦФО и на Юге 88 % и на Урале достигло 100 %. (табл. 1)

Эффективность НАХТТ

В связи с применением различных систем оценки эффективности НАХТТ и наличием в РФ клинических рекомендаций, предусматривающих назначение постнеоадьювантной адьювантной терапии T-DM1 в случае умеренной и выраженной резидуальной опухоли, мы разделили все результаты на 2 группы (рис. 3):

1. Полный или выраженный патоморфологический ответ, соответствующий RCB 0-I, был достигнут у 72 % пациенток, получавших неоадьювантную терапию и оценивался:
 - a) как RCB-0 / tpCR / по Лавниковой IV степень в 49 % случаев;
 - b) как RCB I / ypT0-Ia ypN0 / по Лавниковой III степень в 23 % случаев

2. Имеется инвазивная остаточная опухоль, соответствующая RCB II–III, в 26 % случаев (vs 35 % в 2023 году), включая:

- a) RCB II / ypT ≥ 1b или ypN0–1 / по Лавниковой II степень в 16 %;
- b) RCB III / ypT ≥ 1b или ypN2 / по Лавниковой I степень в 10 %.

Постнеоадьювантная терапия

88 % пациенток с умеренной и выраженной инвазивной остаточной опухолью в 2025 году (vs 68 % в 2023 году) получали постнеоадьювантную терапию T-DM1, что полностью соответствует национальным клиническим рекомендациям. Причиной «НЕназначения» трастузумаба эмтанзина в оставшихся 12 % случаев респонденты назвали (рис. 4):

- сложности в обеспечении (88 %),
- T-DM1 не назначался/ограниченно назначался пациентам с RCB II, так как эффективности схем с трастузумабом достаточно при такой степени ответа (13 %),
- предпочтение оставить препарат в запасе на случай «ухудшения ситуации» (13 %)
- по моему мнению, T-DM1 чаще схем с трастузумабом приводит к нежелательным явлениям в постнеоадьюванте, например, у пожилых пациенток (13 %).

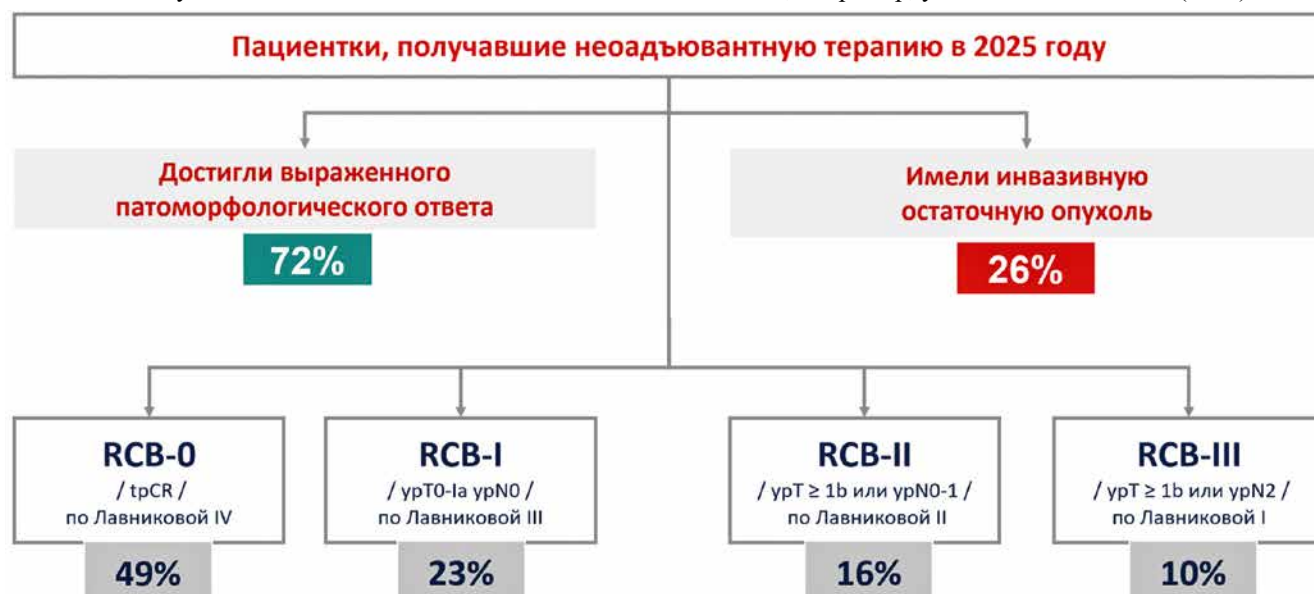


Рисунок 3.



Рисунок 4.

В качестве ключевых факторов назначения трастузумаба эмтанзина для адьювантной терапии раннего HER2+ РМЖ онкологи перечислили (табл. 2):

- наличие остаточной инвазивной опухоли (87%),
- вовлеченность лимфоузлов (54%),
- сомнение в радикальности предшествующего лечения (33%),
- доступность таргетных препаратов (30%),
- низкую эффективность неоадьювантной терапии (24%).

В небольшом проценте респонденты упомянули такие факторы, как изменение тактики хирургического вмешательства (13%), органосохраняющая операция (4%), отрицательный (4%) и положительный (2%) гормональный статус опухоли, а также отсутствие неоадьювантной терапии (2%). Последние три варианта ответов вызывают вопросы, так как выигрыш от адьювантной терапии

T-DM1 реализуется независимо от статуса гормональных рецепторов, а сама адьювантная терапия трастузумабом эмтанзином назначается только пациентам с остаточной опухолью ПОСЛЕ проведенной НАХТТ.

Интересно, что в 18% случаев полного или выраженного патоморфологического ответа специалисты-онкологи также назначали постнеоадьювантную адьювантную терапию трастузумабом эмтанзином; в 80% это были пациентки с RCB I, в 10% случаев респонденты считали, что эффективность адьювантной терапии трастузумабом недостаточна, «другое» без уточнения выбрали еще 10% опрошенных. Более того, в идеальных условиях – при отсутствии административно-финансовых ограничений – 30% респондентов готовы назначать T-DM1 постнеоадьювантно при RCB I (табл. 3). Наибольшее число таких специалистов работает в ЦФО (50% врачей региона готовы назначить T-DM1 при RCB I), 40% в регионе Волга, по 38% – на Юге и на Урале, 20% на Северо-западе и только 8% в Сибири и на Дальнем Востоке.

Таблица 2

Решающие факторы при назначении T-DM1 при раннем HER2+ РМЖ, % врачей	Все врачи	Центр	Северо-Запад	Волга	Юг	Урал	Сибирь / Дальний Восток
Наличие остаточной инвазивной опухоли	87	88	40	100	100	88	92
Вовлеченность лимфоузлов	54	50	80	80	50	50	42
Сомнение в радикальности предшествующего лечения	33	25	20	40	13	63	33
Доступность таргетных препаратов	30	38	60	20	50	13	17
Низкая эффективность неоадьювантной терапии	24	0	0	20	50	13	42
Изменение тактики хирургического вмешательства	13	0	20	0	0	25	25
Органосохраняющая операция	4	0	20	20	0	0	0
Отрицательный гормональный статус опухоли	4	0	20	0	13	0	0
Неоадьювантная терапия не проводилась	2	13	0	0	0	0	0
Положительный гормональный статус опухоли	2	13	0	0	0	0	0

Таблица 3

Показатели для назначения T-DM1 в рамках PostNEO при отсутствии административно-финансовых ограничений, % врачей	Все врачи	Центр	Северо-Запад	Волга	Юг	Урал	Сибирь / Дальний Восток
RCB-I ypT0-Ia ypN0 / по Лавниковой III	30	50	20	40	38	38	8
RCB-II ypT ≥ 1b или ypN0-1 / по Лавниковой II	93	88	100	100	100	88	92
RCB-III ypT ≥ 1b или ypN2 / по Лавниковой I	91	75	100	100	100	100	83

С другой стороны, даже в идеальных условиях, при отсутствии всех ограничений, не все химиотерапевты готовы назначать адъювантную терапию T-DM1 при умеренной и выраженной остаточной опухоли (RCB II и III). Так, только 93 % назначили бы T-DM1 при RCB II (снижение общего показателя достигнуто за счет регионов Центр и Урал – по 88 % и Сибирь/Дальний Восток – 92 %) и 91 % – при RCB III (снижение общего показателя достигнуто за счет региона Центр – 75 % и Сибирь/Дальний Восток – 83 %). Причины такой позиции не уточнялись.

При анализе выполнения плана постнеоадъювантной терапии T-DM1 отмечена высокая приверженность пациенток и хорошая переносимость препарата: полный курс из 14 циклов завершили 82,2 %, от 7 до 13 циклов получили еще 17,4 %, менее 7 циклов проведено только в 1 случае (0,4 %). Причины незавершения полного курса постнеоадъювантной терапии T-DM1 в 17,8 % случаев распределились следующим образом (рис. 5):

- нехватка препарата в ЛПУ/регионе 6,0 %
- рецидив заболевания 2,7 %
- нежелательные явления 2,1 %
- перешли для продолжения терапии в другое ЛПУ 2,1 %.

Обсуждение полученных результатов

Общее число пациенток, представленных в опросе 2025 года, по сравнению с 2023 было больше и достигло 6426 случаев, при этом ранний (M0 по TNM) HER2+ подтип выявлен у 1257 и составил 37 % всего раннего РМЖ.

Таким образом, несмотря на увеличение общего пула пациенток, процентное соотношение стадии и подтипа существенно не отличалось от предыдущего опроса.

Несколько удивил тот факт, что НАХТТ при HER2+ раннем РМЖ в 2025 году проводилась/была запланирована только в 75 % случаев, тогда как в 2023 абсолютное большинство больных HER2-положительным РМЖ получали НАТ с последующей постнеоадъювантной терапией, а доля пациентов, получавших адъювантную терапию без предшествующей НАТ составила 16 % при первично-операбельных формах и 4 % при местнораспространенном неоперабельном РМЖ. Таким образом, в 2025 году доля пациенток с ранним HER2+ РМЖ, оперированных на первом этапе, несколько увеличилась и достигла 25 %.

С другой стороны, эффективность проводимой НАХТТ значительно возросла: всего 26 % пациенток, получающих НАХТ в 2025 году, не достигли RCB 0-I по сравнению с 35 % в 2023 году. Отмечено также существенное увеличение доли ЛПУ, в которых используется современная система патоморфологической оценки – RCB: в 2025 году она достигла 85 % по сравнению с 68 % двумя годами ранее. Необходимо также отметить существование определенных региональных различий в этом вопросе, что позволяет наметить направления для дальнейшей работы.

Важнейшие данные были получены в разделе вопросов, касающихся назначения АТ T-DM1 при умеренной и выраженной остаточной опухоли: в 2025 году процент охвата таких пациенток современным эффективным



Рисунок 5.

лечением, полностью соответствующим клиническим рекомендациям и значимо увеличивающим их шансы на выздоровление, увеличился и достиг 88 % против 68 % в 2023 и 24 % в 2021 году.

Основной причиной «неназначения» трастузумаба эмтанзина в постнеоадьювантных режимах, как и при предыдущих опросах, были названы различные сложности в обеспечении. Важно, что значительно меньшее число респондентов (13 %) предпочитали «оставить применение препарата на случай ухудшения ситуации», в то время как в 2023 году такой позиции придерживались около четверти опрошенных. Еще две причины «неназначения» нуждаются в дополнительном обсуждении. Первая – это ответ, что «T-DM1 не назначался/ограниченно назначался пациентам с RCB II, так как эффективности схем с трастузумабом достаточно при такой степени ответа», который выбрали 13 % опрошенных. Однако финальный анализ исследования KATHERINE [34] подтвердил эффективность T-DM1 во всех подгруппах пациенток и с любым размером резидуальной опухоли. Еще одной причиной «неназначения» были опасения плохой переносимости (вариант ответа «по моему мнению, T-DM1 чаще схем с трастузумабом приводит к нежелательным явлениям в постнеоадьюванте, например, у пожилых пациенток» – 13 %), однако раздел опроса, посвященный «выполнению плана терапии T-DM1», опровергает это мнение. Среди пациентов, кому была назначена адьювантная терапия трастузумабом эмтанзином, 97 % полностью завершили 14 запланированных циклов, что может объясняться не только высокой приверженностью к терапии T-DM1, но и хорошей переносимостью лечения.

Выводы

Завершая обсуждение, мы готовы отметить некоторый субъективизм полученных результатов, связанный с самой моделью проведения опроса. С другой стороны, несмотря на определенные ограничения, результаты опроса дают полноценный срез мнений врачей-химиотерапевтов, осуществляющих назначение лекарственного лечения пациенткам с диагнозом рак молочной железы, в отношении выбора постнеоадьювантной терапии при HER2-позитивном подтипе заболевания. В целом результаты опроса свидетельствуют о переносе акцентов при выборе терапии на проблему эффективности, а не обеспеченности препаратами, что является отражением значительного расширения доступности современного стандарта лечения – трастузумаба эмтанзина – для пациенток с резидуальной опухолью.

Список литературы / References

1. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today. URL: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/ptie?mode=cancer&group_populations=1&types=1 (дата обращения: 01.04.2026).
2. International Agency for Research on Cancer. Economic Burden of Cancer: Productivity Loss. URL: https://gco.iarc.who.int/economics/productivity_loss/en/dataviz/maps?cancers=20&key=yupllrate (дата обращения: 01.04.2026).
3. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой, И. Ю. Золотарёва. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава РФ, 2025. 178 с. Malignant neoplasms in Russia in 2024 (incidence) / Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova, I. Yu. Zolotarev. – M.: FGBU «P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2025. 178 p. m

4. Grinda T, et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20446 metastatic breast cancer patients in the 2008–2017 ESMO cohort. ESMO Open. 2021; 6 (3): 100114. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100114
5. Ibragimova KhIE, Geurts SME, Croes S, et al. Survival before and after the introduction of pertuzumab and T DM1 in HER2 positive advanced breast cancer: a study of the SONABRE Registry. Breast Cancer Res Treat. 2021; 1–11. DOI: 10.1007/s10549-021-06347-5
6. PiccartGebhart MJ, Procter M, LeylandJones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2positive breast cancer. N Engl J Med. 2005; 353 (16): 1659–1672. DOI: 10.1056/NEJMoa052306
7. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2positive breast cancer. N Engl J Med. 2005; 353 (16): 1673–1684. DOI: 10.1056/NEJMoa052122
8. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized ShortHER study. Ann Oncol. 2018; 29 (12): 2328–2333. DOI: 10.1093/annonc/mdy414
9. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, et al. Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2positive breast cancer: the SOLD randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2018; 4 (9): 1199–1206. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.138
10. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, et al; Breast Cancer Investigators of Hellenic Oncology Research Group (HORG), Athens, Greece. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Ann Oncol. 2015; 26 (7): 1333–1340. DOI: 10.1093/annonc/mdv213
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Trastuzumab for earlystage, HER2positive breast cancer: a metaanalysis of 13864 women in seven randomized trials. Lancet Oncol. 2012; 22 (8): 1139–1150. DOI: 10.1016/S1470-2045 (21) 00288-6
12. Pivov X, Romieu G, Debled M, et al; PHARE trial investigators. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, openlabel, phase 3 randomised trial. Lancet. 2019; 393 (10191): 2591–2598. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19) 30653-1
13. Niraula S, Gwyall B. Optimal duration of adjuvant trastuzumab in treatment of early breast cancer: a metaanalysis of randomized controlled trials. Breast Cancer Res Treat. 2019; 173 (1): 103–109. DOI: 10.1007/s10549-018-4967-8
14. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, et al; PERSEPHONE Steering Committee and Trial Investigators. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4year diseasefree survival results of a randomized phase 3 noninferiority trial. Lancet. 2019; 393 (10191): 2599–2612. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19) 30650-6
15. Earl HM, Hiller L, Dunn JA, et al. Individual patient data metaanalysis of 5 noninferiority RCTs of reduced duration single agent adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2 positive early breast cancer. Ann Oncol. 2021; 32 (Suppl S): S1283–S1346. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2083
16. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al; APHINITY steering committee and investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years' followup. J Clin Oncol. 2021; 39 (4): JCO2001204. DOI: 10.1200/JCO.20.01204
17. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER2positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' followup. Ann Oncol. 2022; 33 (9): 986–987. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.06.009
18. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015; 372 (8): 724–734. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513
19. Клинические рекомендации «Рак молочной железы», 2021. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/379_4 (дата обращения: 01.04.2026) Clinical guidelines "Breast Cancer", 2021. Clinical guidelines index of the Ministry of Health. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/379_4 (accessed: 01.04.2026) [In Russ.].
20. Grant M, Harbeck N, Thomssen C, St. Gallen/Vienna 2017: a brief summary of the consensus discussion about escalation and deescalation of primary breast cancer treatment. Breast Care. 2017; 12 (2): 101–106. DOI: 10.1159/000475698
21. Zhang J, Yu Y, Lin Y, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: a network meta-analysis. Ther Adv Med Oncol. 2021 Apr 3; 13: 17588359211006948. DOI: 10.1177/17588359211006948
22. Gennari, A., André, F., Barrios, C. H., et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Annals of oncology. 2021; 32 (12): 1475–1495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>
23. Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014; 384 (9938): 164–172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736 \(13\) 62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736 (13) 62422-8)
24. Spring L. M., Fell G., Arte 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; 26 (12): 2838–2848. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3492>
25. Jackisch C., Cortazar P., Geyer Jr C. E., Gianni L., Gligorov J., Machackova Z, et al. Risk-based decision-making in the treatment of HER2-positive early breast cancer: Recommendations based on the current state of knowledge. Cancer Treat Rev. 2021; 99: 102229. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102229>
26. А. Р. Миннибаева, Е. В. Артамонова, Я. А. Жуликов, М. В. Хорошилов, Е. И. Коваленко. Режим ТЧНР в неоадьювантной терапии первично-резектабельного и местнораспространенного нерезектабельного HER2-позитивного рака молочной железы. Медицинский алфавит 2023 (36) – серия Диагностика и онкотерапия 2023. № 4–С. 24–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-24-29>
27. А. Р. Миннибаева, Е. В. Артамонова, Я. А. Жуликов, М. В. Хорошилов, Е. И. Коваленко. ТЧНР режим в неоадьювантной терапии первично-резектабельного и местнораспространенного нерезектабельного HER2-позитивного рака молочной железы: первые результаты проспективного одноцентрового исследования. Медицинский алфавит 2023 № 10. Диагностика и онкотерапия (1), 11–17. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-10-11-17

- Kovalenko E.I., Zhulikov Ya.A., Artamonova E.V., Khoroshilov M.V., Petrovsky A.V., Denchik D.A., Druzhinina D.I., Vorotnikov I.K. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy of primary resectable and locally advanced inoperable triple-negative breast cancer: first results of a prospective single-center study. *Medical Alphabet* 2023. No. 10. Diagnostics and Oncotherapy (1), 11–17. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2023-10-11-17
28. Von Minckwitz, G., Huang, C. S., Mano, M. S., et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019; 380 (7): 617–628. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
29. Cheng, H. H., Giri, V. N., Goggins, M., Yurgelun, M. B., Karlan, B. Y., Norquist, B. S., ... & Dwyer, M. (2026). NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate, Version 2.2026: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 24 (2), 2–10.
30. Gennari, A., André, F., Barrios, C. H., Cortes, J., de Azambuja, E., DeMichele, A., ... & ESMO Guidelines Committee. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of oncology*, 32 (12), 1475–1495.
31. Тюлядин С. А., Артамонова Е. В., Жигулев А. Н., Жукова Л. Г., Карабина Е. В., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Стенина М. Б., Фролова М. А. Рак молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025; 15 (3 s2): 35–83.
- Tyulyandin S. A., Artamonova E. V., Zhigulev A. N., Zhukova L. G., Karabina E. V., Koroleva I. A., Parokonnaya A. A., Semiglazova T. Yu., Stenina M. B., Frolova M. A. Breast cancer. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Malignant neoplasms 2025; 15 (3 s2): 35–83. (In Russ.).
32. Артамонова Е. В., Лубенникова Е. В. Оптимальный выбор неоадьювантной терапии Her2-положительного рака молочной железы. Анализ предпочтений врачей в Российской Федерации. – *Медицинский алфавит* 2023 (27) – серия Диагностика и онкотерапия 2023, № 3 С. 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-7-12>
- Artamonova E. V., Lubennikova E. V. Optimal choice of neoadjuvant therapy for Her2-positive breast cancer. Analysis of physicians' preferences in the Russian Federation. – *Medical alphabet* 2023 (27) – series Diagnostics and oncotherapy 2023, No. 3, pp. 7–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-27-7-12>
33. Лубенникова Е. В., Артамонова Е. В. Выбор адьювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы в реальной клинической практике: анализ предпочтений врачей в Российской Федерации. – *Медицинский алфавит* 2024 (N7) – серия Диагностика и онкотерапия 2024, № 1 – С. 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-7-12>
- Lubennikova E. V., Artamonova E. V. The choice of adjuvant therapy for HER2-positive breast cancer in real-life clinical practice: an analysis of physicians' preferences in the Russian Federation. – *Medical Alphabet* 2024 (N7) – Diagnostics and Oncotherapy 2024 series, No. 1 – pp. 7–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-7-7-12>
34. Loibl S, Mano M, Untch M, et al. Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final IDFS and updated OS analysis. Presented at: 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5–9, 2023; San Antonio, TX. Abstract GS03–12. <https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/restricted/oncology/sabcs-2023/SABCS-2023-presentation-loibl-phase-iii-study-of-adjuvant-ado.pdf>

Статья поступила / Received 15.04.2026

Получена после рецензирования / Revised 15.04.2026

Принята в печать / Accepted 16.04.2026

Сведения об авторах

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением лекарственных методов лечения № 1¹, профессор кафедры², зав. кафедрой³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

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

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

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

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

Автор для переписки: Артамонова Елена Владимировна. E-mail: artamonovae@mail.ru

Для цитирования: Артамонова Е. В., Лубенникова Е. В. Динамика выбора адьювантной терапии HER 2-положительного рака молочной железы в реальной клинической практике: третий последовательный анализ предпочтений врачей в Российской Федерации. *Медицинский алфавит*. 2026; (8): 54–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-54-62>

About authors

Artamonova Elena V., Dr Med Sci (habil.), head of Dept of Medicinal Treatment Methods No. 1¹, professor at Dept², head of Dept³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

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

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

² Department of Oncology and Radiation Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

³ Department of Oncology and Thoracic Surgery, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Corresponding author: Artamonova Elena V. E-mail: artamonovae@mail.ru

For citation: Artamonova E. V., Lubennikova E. V. The Dynamics of Adjuvant Therapy Selection for HER2-Positive Breast Cancer in Real Clinical Practice: the Third Consecutive Analysis of Physicians' Preferences in the Russian Federation. *Medical alphabet*. 2026; (8): 54–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-8-54-62>

