

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

**ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: онкологический консилиум –
рак молочной железы**

Лекарственная терапия рака
молочной железы

Кардиопротекция во время
адъювантной таргетной терапии

Хирургическое лечение рака молочной
железы

Вопросы паллиативной помощи
Возможности реконструктивной
хирургии у пожилых женщин

Проблемы сохранения фертильности
при раке молочной железы



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ
CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

klin-razbor.ru

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2023 / Том 4 / №12

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
Леонид Иванович Дворецкий,

д-р мед. наук, проф.,
ФГОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА:

Онкологический консилиум – рак молочной железы

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Иванов Сергей Анатольевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE

Sergei A. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы:

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Адрес редакции: 115054, Москва,

Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»

127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

125130, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции. Все права защищены. 2023 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода: 22.12.2023.

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГЛАВНАЯ ТЕМА

Лекция

Вопросы диагностики рака молочной железы
Е.В. Литвякова, А.С. Белякова, М.С. Денисов,
М.Н. Лунькова, И.А. Жарикова, С.А. Иванов,
А.Д. Каприн, М.В. Киселева

6

MAIN TOPIC

Lecture

Issues of breast cancer diagnosis
E.V. Litvyakova, A.S. Belyakova, M.S. Denisov,
M.N. Lun'kova, I.A. Zharikova, S.A. Ivanov,
A.D. Kaprin, M.V. Kiseleva

6

Обзор

Практические рекомендации по лекарственному лечению первично операбельного рака молочной железы
М.Н. Лунькова, Е.В. Литвякова, С.А. Иванов,
А.Д. Каприн, М.С. Денисов, М.В. Киселева

10

Review

Practical guidelines on drug treatment of primary operable breast cancer
M.N. Lun'kova, E.V. Litvyakova, S.A. Ivanov,
A.D. Kaprin, M.S. Denisov, M.V. Kiseleva

10

Клинический случай

Клинический случай кардиопротекции экзогенным фосфокреатином во время адъювантной таргетной терапии у пациентки с HER2neu-позитивным раком молочной железы
А.Л. Пылев, В.А. Лисовой, О.С. Козлова

20

Clinical Case

A clinical case of cardioprotective therapy with exogenous phosphocreatine during chemotherapy and anti HER2-neu therapy in a patient with breast cancer
A.L. Pylev, V.A. Lisovoy, O.S. Kozlova

20

Клинический случай

Листовидная опухоль молочной железы. Клиническое наблюдение
М.Н. Лунькова, Е.В. Литвякова, С.А. Иванов,
А.Д. Каприн, М.С. Денисов, М.В. Киселева

25

Clinical Case

Phyllodes tumor of the breast. Clinical case
M.N. Lun'kova, E.V. Litvyakova, S.A. Ivanov,
A.D. Kaprin, M.S. Denisov, M.V. Kiseleva

25

Клинический случай

Клинический разбор: хирургическое лечение пациентки, больной раком молочной железы
М.С. Денисов, Е.В. Литвякова, С.А. Иванов,
А.Д. Каприн, М.Н. Лунькова

29

Clinical Case

Case study: surgical treatment of patient with breast cancer
M.S. Denisov, E.V. Litvyakova, S.A. Ivanov,
A.D. Kaprin, M.N. Lun'kova

29

Оригинальная статья

Использование высокомоментной брахитерапии Ir-192 в лечении локализованного рака молочной железы
Е.В. Литвякова, Г.Г. Аминов, М.С. Денисов,
С.А. Иванов, А.Д. Каприн, М.Н. Лунькова,
М.В. Киселева

33

Original article

The use of high dose rate brachytherapy with Ir 192 in treatment of localized breast cancer
E.V. Litviakova, G.G. Aminov, M.S. Denisov,
S.A. Ivanov, A.D. Kaprin, M.N. Lun'kova, M.V. Kiseleva

33

Клинический случай

Паллиативная помощь при местно-распространенном раке молочной железы. Клинический пример
М.Н. Лунькова, М.С. Денисов, Е.В. Литвякова,
С.А. Иванов, А.Д. Каприн, М.В. Киселева

41

Clinical Case

Palliative care in locally advanced breast cancer. Clinical case
M.V. Kiseleva, M.S. Denisov, E.V. Litvyakova,
S.A. Ivanov, A.D. Kaprin, M.N. Lun'kova

41

Лекция

Реабилитация больных раком молочной железы после радикального лечения
М.В. Киселева, М.С. Денисов, М.Н. Лунькова,
И.А. Жарикова, С.А. Иванов, А.Д. Каприн,
Е.В. Литвякова, В.А. Петров

46

Lecture

Rehabilitation of patients with breast cancer after radical treatment
M.V. Kiseleva, M.S. Denisov, M.N. Lun'kova,
I.A. Zharikova, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin,
E.V. Litvyakova, V.A. Petrov

46

Обзор

Сохранение фертильности у больных раком молочной железы. Обзор литературы
М.В. Киселева, М.С. Денисов, Е.В. Литвякова,
С.А. Иванов, А.Д. Каприн, М.Н. Лунькова

51

Review

Fertility preservation in patients with breast cancer. Literature review
M.V. Kiseleva, M.S. Denisov, E.V. Litviakova,
S.A. Ivanov, A.D. Kaprin, M.N. Lun'kova

51

Клинический случай

Возможности реконструктивной хирургии при раке молочной железы у пожилых женщин. Клинический случай
Э.К. Сарибекян, Е.А. Рассказова, У.Х. Хомиди,
А.Д. Зикиряходжаев

58

Clinical Case

Reconstructive surgery options for elderly women with breast cancer. Clinical case
E.K. Saribekyan, E.A. Rasskazova, U.Kh. Khomidi,
A.D. Zikiryakhodzhaev

58

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Практический опыт

Характеристика и управление нежелательными реакциями у пациентов с распространенным раком эндометрия, которые получают комбинацию ленаватиниб плюс пембролизумаб. Клинический разбор в общей медицине
Н. Коломбо, Д. Лоруссо, Б.Дж. Монк, Б. Сломовиц,
К. Хасагава, А. Ногейра-Родригес, М. Зейл,
Ч.Э. Окпара, Дж. Баррези, Дж. Маккензи, В. Мэккер

62

CLINICAL PHARMACOLOGY

Best practice

Characterization and Management of Adverse Reactions in Patients With Advanced Endometrial Cancer Receiving Lenvatinib Plus Pembrolizumab (Interpretation In Rus.)
N. Colombo, D. Lorusso, B.J. Monk, B. Slomovitz,
K. Hasegawa, A. Nogueira-Rodrigues, M. Zale,
Ch.E. Okpara, G. Barresi, J. McKenzie, V. Makker

62

ГИНЕКОЛОГИЯ

Клинический случай

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия. Клинический разбор
Т.В. Клинышкова, Н.Б. Фролова

76

GYNECOLOGY

Clinical Case

Cervical intraepithelial neoplasia. Clinical analysis
T.V. Klinyshkova, N.B. Frolova

76

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Клинический случай

Самоконтроль гликемии: от теории к практике (на примере пациента с сопутствующей онкологической патологией)
Х.С. Астамирова, Р.Т. Сардинов

81

ENDOCRINOLOGY

Clinical Case

Self-monitoring of glycemia from theory to practice, using the example of a patient with concomitant cancer pathologies
H.S. Astamirova, R.T. Sardinov

81

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Дворецкий Леонид Иванович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана» (Одесса, Украина)

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)

Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КеМГМУ (Кемерово, Россия)

Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Габидулина Рушанья Исмагиловна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

Дубровина Светлана Олеговна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зефирова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Оразов Мекан Рахимбердыевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической
фармакологии» РАН (Москва, Россия)

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии» (Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Астана, Казахстан)

Сивозов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Зырянов Сергей Кенсариневич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Федорова Наталия Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ОНКОЛОГИЯ

Иванов Сергей Анатольевич,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)

Свиштушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Синопальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Адел Сальманович,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)

Белый Лев Евгеньевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)

Борисов Владимир Викторович,
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Бирюкова Елена Валерьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Батрак Галина Алексеевна,
д-р мед. наук, доц., проф., ФГБОУ ВО «Ивановская ГМА» (Иваново, Россия)

Галстян Гагик Радикович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)

Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Dmitry I. Trukhan,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitry S. Bordin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Natalia B. Gubergrits,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)

Sergei I. Pimanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Ekaterina Yu. Plotnikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

Venera S. Rakhmetova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Aleksei A. Samsonov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Svetlana O. Dubrovina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Tatiana P. Zefirova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Mekan R. Orazov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Tatyana Yu. Pestrikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,

Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

Irina M. Korsunskaya,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Yurii A. Karpov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Igor V. Sergienko,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat Batyrbekov,

Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,

Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhinin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Sergei K. Zyryanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid B. Likhтерman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Sergei A. Ivanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,

Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,

Dr. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Elena N. Popova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Aleksandr I. Sinopal'nikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Andrei A. Zaycev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Vladimir V. Borisov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)

Elena V. Biryukova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)



Лекция

Вопросы диагностики рака молочной железы

Е.В. Литвякова¹✉, А.С. Белякова¹, М.С. Денисов¹, М.Н. Лунькова¹, И.А. Жарикова¹,
С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{3,4}, М.В. Киселева¹

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия;

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉ el.lit95@mail.ru

Аннотация

На сегодняшний день основной объем пациентов со злокачественными новообразованиями приходится на пациентов, больных раком молочной железы – РМЖ (18,3% от всех злокачественных новообразований). С 2011 г. отмечается увеличение диагностики РМЖ на I–II стадиях, данный показатель в 2011 г. составил 65%, а в 2021 г. – 72,5%. Скрининг на сегодняшний день относится ко вторичной профилактике РМЖ и позволяет выявить болезнь в доклинической стадии, тем самым увеличивая возможность излечения от заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, скрининг, профилактика, маммография

Для цитирования: Литвякова Е.В., Белякова А.С., Денисов М.С., Лунькова М.Н., Жарикова И.А., Иванов С.А. Каприн А.Д., Киселева М.В. Вопросы диагностики рака молочной железы. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 6–9. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00323

Lecture

Issues of breast cancer diagnosis

Elena V. Litvyakova¹✉, A.S. Belyakova¹, Maksim S. Denisov¹, Mariya N. Lun'kova¹, I.A. Zharikova¹,
S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin^{3,4}, Marina V. Kiseleva¹

¹ Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;

² National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;

³ Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁴ Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

✉ el.lit95@mail.ru

Abstract

Today, most of patients with malignant neoplasms are patients with breast cancer, BC (18.3% of all malignant neoplasms). The increase in the diagnosis rate of stage I–II BC is observed since 2011: this indicator was 65% in 2011 and 72.5% in 2021. Screening that is currently related to secondary prevention of BC makes it possible to detect the disease in the preclinical phase, thereby increasing the possibility of recovery.

Key words: breast cancer, screening, prevention, mammography

For citation: Litvyakova E.V., Belyakova A.S., Denisov M.S., Lun'kova M.N., Zharikova I.A., Ivanov S.A. Kaprin A.D., Kiseleva M.V. Issues of breast cancer diagnosis. Clinical analysis in general medicine. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (12): 6–9 (In Russ.).

DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00323

Злокачественные новообразования являются одной из самых частых причин заболеваемости и инвалидизации населения, что определяет необходимость создания скрининговых программ для раннего выявления данных заболеваний. На сегодняшний день основной объем пациентов со злокачественными новообразованиями приходится на пациентов, больных раком молочной железы – РМЖ (18,3% от всех злокачественных новообразований). С 2011 г. отмечается увеличение диагностики РМЖ на I–II стадиях, данный показатель в 2011 г. составил 65%, а в 2021 г. – 72,5%. Стоит учесть, что в сравнении с 2011 г. зарегистрировано снижение летальности в течение года с момента верификации диагноза. Так в 2011 г. данный показатель составил 8,7% (из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году), а в 2021 г. – 4,8% [1].

РМЖ, диагностированный на ранних стадиях, характеризуется благоприятным прогнозом и высокими показателями безрецидивной и общей выживаемости: при I стадии пятилетний срок переживают 95–100% больных. Ранняя диагностика и адекватное лечение РМЖ с учетом биологических особенностей опухоли обеспечивают полноценную социальную реабилитацию больных [2].

Скрининг на сегодняшний день относится ко вторичной профилактике РМЖ и позволяет выявить болезнь в доклинической стадии, тем самым увеличивая возможность излечения от заболевания. Принцип скрининговой программы основывается на применении инструментально-диагностических методик, которые позволят обнаружить значительно ранние формы заболевания в отличие от самообследования и рутинного клинического обследования.

Скрининг

Скрининг должен быть применим у достаточно большой группы населения и соответствовать следующим критериям:

- высокая чувствительность применяемого метода или теста, благодаря чему обнаруживается большинство злокачественных заболеваний в обследуемой группе при минимальном числе ложноотрицательных заключений;
- высокая специфичность метода, позволяющего исключить большинство здоровых лиц, у которых нет злокачественного заболевания, и свести к минимуму число ложноположительных заключений;
- минимальный вред для здоровья обследуемого;
- простота эксплуатации и содержания оборудования [3].

На сегодняшний день в Российской Федерации существуют клинические рекомендации Российского общества онкоммаммологов (РООМ) по скринингу РМЖ, который регламентирован приказом Минздрава России от 3 декабря 2012 г. №1006н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» и приказом Минздрава России от 06.12.2012 №1011н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра». Согласно указанным нормативным документам, возраст целевого населения для скрининга РМЖ – старше 39 лет, метод обследования – маммография, периодичность – один раз в 2 года.

В настоящее время маммография является основной методикой скрининга. Данная методика была всесторонне изучена и оценена в рандомизированных исследованиях, из которых были исключены женщины уже с установленным диагнозом. Общепринятая чувствительность маммографии составляет 77–95%, специфичность – 94–97% [4].

По данным Всемирной организации здравоохранения, для качественного проведения маммографического скрининга необходимо [2, 5–7]:

1. Наличие современного диагностического оборудования: маммографов, в том числе цифровых, комплексов для стереотаксической биопсии непальпируемых образований, ультразвуковых аппаратов с высоким разрешением.
2. Активное привлечение и участие в скрининге женского населения (не менее 70% подлежащих обследованию).
3. Направление на скрининг женщин, не предъявляющих жалоб на наличие образований в молочной железе.
4. Строгий учет показателей заболеваемости и смертности, осуществляемый за счет канцер-регистра.

Стоит четко разделять понятия скрининга и ранней диагностики. Диагностику проводят с момента, когда пациент начинает предъявлять те или иные жалобы. Вопреки существованию маммографического скрининга не стоит забывать о самой доступной и простой методике самообследования молочных желез (BSE –

Breast Self-Examination), но, несмотря на доступность методики, регулярные ежемесячные самообследования проводят только 8% женщин [2, 8].

Клиническое (физикальное) обследование молочных желез

Самым распространенным и легкодоступным является клиническое (физикальное) обследование молочных желез (СВЕ – Clinical Breast Examination), проводимое врачом независимо от наличия или отсутствия у пациента результатов инструментальных методов. Несмотря на то, что мнения клиницистов расходятся в отношении уровня доказательств, подтверждающих эффективность физикального обследования молочных желез, данная методика широко практикуется во всем мире и продолжает рекомендоваться многими ведущими организациями здравоохранения [9]. В зависимости от возраста и менструального статуса женщины врач назначает билатеральную маммографию или ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез.

Маммография

Маммография – это рентгенография молочных желез, выполняемая в двух проекциях без применения контрастных веществ, наиболее информативна в возрасте от 40 лет. Маммографию проводят в первую фазу менструального цикла (на 5–12-й день менструального цикла), женщинам, находящимся в менопаузе, исследование проводится в любое время. Преимуществом данной методики является распознавание маленьких опухолей (от 2 до 5 мм), а также непальпируемых образований. Использование системы оценки изображений по классификации BIRADS позволяет стандартизировать анализ полученных данных и обеспечить врачу-клиницисту правильную дальнейшую тактику ведения больных. Недостатки методики: дозовая нагрузка, низкая информативность метода у молодых женщин при повышенной плотности молочной железы, нежелательность использования при беременности или лактации [9–11].

УЗИ молочных желез

УЗИ молочных желез наиболее информативно у женщин до 35-летнего возраста. Данный метод необходимо выполнять в первую фазу менструального цикла (на 5–12-й день), женщинам, находящимся в менопаузе, исследование проводится в любое время. Используется линейный датчик от 7,5 до 10 МГц. Достоинства метода: безопасность в плане дозовой нагрузки, что позволяет использовать УЗИ многократно без ограничений; высокая разрешающая способность, что очень важно при повышенной плотности молочных желез у молодых женщин; возможность визуализации рентгенонегативных новообразований, расположенных вблизи грудной стенки; дифференциальная диагностика солидных и полостных новообразований; визуализация регионарных лимфатических узлов; многократное динамическое исследование в процессе лечения. К недостаткам

УЗИ молочных желез можно отнести: отсутствие визуализации органа целиком; малая информативность при жировой инволюции тканей молочной железы; субъективность интерпретации полученного изображения. В настоящее время широко используется доплеросонография. Это исследование позволяет получать цветное изображение кровотока, что облегчает дифференциальную диагностику различных патологических изменений молочных желез. Общепринятая чувствительность УЗИ молочных желез составляет 83%, специфичность – 34% [9, 10, 12, 13].

Представленные методы являются неотъемлемой частью ранней диагностики РМЖ, только после выполнения представленных методов возможно проведение различных видов биопсий для морфологической верификации диагноза, методов диагностики, уточняющих распространенность процесса и т.д.

Магнитно-резонансная томография молочных желез

Магнитно-резонансная томография (МРТ) вошла в практику обследования по поводу РМЖ относительно недавно и регламентируется в Клинических рекомендациях Российской Федерации по лечению РМЖ при наличии определенных показаний:

- возраст до 30 лет;
- наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2;
- высокая рентгенологическая плотность молочных желез;
- наличие имплантатов молочных желез при невозможности выполнения качественного маммографического исследования;
- наличие долькового рака *in situ*.

Преимущество данного метода заключается в высокой разрешающей способности и контрастности ото-

бражения мягкотканых элементов, неинвазивности, возможности получения изображения в любой произвольной плоскости без механических перемещений. С целью повышения информативности метода МРТ применяется контрастное усиление, при котором чувствительность в диагностике РМЖ составляет 94%, специфичность – 96,7% [14–16].

Стоит отметить, что в сложных случаях диагностики РМЖ возможно определение опухолевых маркеров, специфичных для данного заболевания (СА 15-3, РЭА, СА 19-9, СА 72-4, гормоны: пролактин, эстрадиол). Данные маркеры используются при динамическом наблюдении, «маркерный вираж» может быть предиктором манифестации и рецидива РМЖ [17]. Стоит отметить, что при подозрении на РМЖ у мужчин, несмотря на редкость заболеваемости (0,5–2,0% всех опухолей молочной железы), применяются те же методы диагностики, что и у женщин [1].

Учитывая статистические данные о росте выявляемости РМЖ на более ранних стадиях, можно судить об эффективности скрининговых программ. Однако необходимо большее освещение среди женского населения о важности самообследования молочных желез и организации обучения о применении данной методики среди всех возрастных групп населения независимо от пола, так как данному заболеванию подвержены и мужчины. Существуют различные методы ранней диагностики РМЖ, у каждого имеются свои достоинства и недостатки, но совокупность методов помогает поставить диагноз на более ранних стадиях и начать своевременное лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. 2022. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. 2022 (in Russian).
- Рассказова Е.А., Рожкова Н.И. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы. Research'n Practical Medicine Journal. 2014; 1 (1): 45–9. Rasskazova E.A., Rozhkova N.I. Screening for early diagnosis of breast cancer. Research'n Practical Medicine Journal. 2014; 1 (1): 45–9 (in Russian).
- Семиглазов В.Ф. и др. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2017; 63 (3): 375–84. Semiglazov VF et al. Epidemiology and screening of breast cancer. Questions of oncology. 2017; 63 (3): 375–84 (in Russian).
- Рожкова Н.И. и др. Лучевая диагностика в маммологии: руководство для врачей. М.: СИМК, 2014. Rozhkova NI et al. Radiation diagnostics in mammology: a guide for doctors. Moscow: SIMK, 2014 (in Russian).
- Призова Н.С. Методологические аспекты, результаты и перспективы скрининга рака молочной железы в крупном административном регионе. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. Prizova NS. Methodological aspects, results and prospects of breast cancer screening in a large administrative region. Dis. ... Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2014 (in Russian).
- Путырский Ю.Л. Методы скрининга рака молочной железы. Медицинские новости. 2007; (11): 20–4. Putyrsky YL. Methods of breast cancer screening. Medical news. 2007; (11): 20–4 (in Russian).
- Nakama M. Implementation of screening as a public health policy [Journal]. J Med Screen 2005; 13: 209–16.
- Левшин В.Ф., Михайлов Э.А. Самообследование как метод скрининга рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2000; с. 627–9. Levshin VF, Mikhailov EA. Self-examination as a method of breast cancer screening. Questions of oncology. 2000; pp. 627–9 (in Russian).
- Кампова-Полевая Е.Б. и др. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; с. 144–82. Kampova-Polevaya EB et al. Clinical mammology. The current state of the problem. Moscow: GEOTAR-Media, 2006; pp. 144–82 (in Russian).
- Чистяков С.С. Комплексное лечение фиброзно-кистозной молочной железы. Уч. пособие. М., 2010. Chistyakov SS. Complex treatment of fibrocystic mammary glands. Study guide. Moscow, 2010 (in Russian).
- Корженкова Г.П. Стандартизация интерпретации маммографического изображения. Кубанский научный медицинский вестник. 2013; (1): 108–12. Korzhenkova GP. Standardization of mammographic image interpretation. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2013; (1): 108–12 (in Russian).

12. Высоцкая И., Заболотская Н., Летыгин В. и др. Современные возможности диагностики патологии молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; (1): 18–26.
Vysockaya I, Zabolotskaya N, Letyagin V et al. Modern possibilities of diagnostics of pathology of mammary glands. Tumors of the female reproductive system. 2015; (1): 18–26 (in Russian).
13. Кухарева Л.И., Невожай В.И. Роль ультразвукового исследования в диагностике рака молочной железы. Тихоокеанский медицинский журнал. 2005; (4): 33–4.
Kukhareva LI, Nevozhay VI. The role of ultrasound in the diagnosis of breast cancer. Pacific Medical Journal. 2005; (4): 33–4 (in Russian).
14. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. Ассоциация онкологов России. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». Общероссийская общественная организация «Российское общества онкомаммологов». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2021.
15. Peng NJ, Chou CP, Pan HB et al. FDG–PET/CT detection of very early breast cancer in women with breast microcalcification lesions found in mammography screening. J Med Imaging Radiat Oncol 2015; 59 (4): 445–52.
16. Pettersson A, Graff RE, Ursin G et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2014; 106 (5): 11. DOI: 10.1093/jnci/dju078
17. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии. Практическая онкология. 2011; 12 (4): 147–54.
Sergeeva NS, Marshutina NV. General ideas about serological biomarkers and their place in oncology. Practical oncology. 2011; 12 (4): 147–54 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Литвякова Елена Викторовна – врач отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: el.lit95@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9146-2603

Денисов Максим Сергеевич – науч. сотр. отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: maksim-denisov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3125-7362

Лунькова Мария Николаевна – врач отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: m.evtuykhina2010@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9205-0317

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», дир. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Белякова Анастасия Сергеевна – врач отд-ния ультразвуковой диагностики и малоинвазивных технологий МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: nastmed10@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4369-0246

Жарикова Ирина Анатольевна – канд. мед. наук, врач отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: zharia70@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9187-9863

Киселева Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: kismarvic@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8464-1726; РИНЦ: 342933

Поступила в редакцию: 12.07.2023

Поступила после рецензирования: 31.07.2023

Принята к публикации: 03.08.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Litvyakova – doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: el.lit95@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9146-2603

Maksim S. Denisov – Res. Officer, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: maksim-denisov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3125-7362

Mariya N. Lun'kova – doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: m.evtuykhina2010@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9205-0317

Sergey A. Ivanov – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Andrey D. Kaprin – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Radiology, Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Irina A. Zharikova – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: zharia70@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9187-9863

Marina V. Kiseleva – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: kismarvic@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8464-1726; РИНЦ: 342933

Received: 12.07.2023

Revised: 31.07.2023

Accepted: 03.08.2023



Практические рекомендации по лекарственному лечению первично операбельного рака молочной железы

М.Н. Лунькова¹, Е.В. Литвякова¹, С.А. Иванов^{1,3}, А.Д. Каприн²⁻⁴, М.С. Денисов^{1✉}, М.В. Киселева¹

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉maksim-denisov@mail.ru

Аннотация

Лечение рака молочной железы (РМЖ) подразумевает комплексный подход с включением в план лечения хирургических методик, лучевой терапии, химиотерапии (ХТ), гормонотерапии (ГТ), таргетной терапии, в ряде случаев – иммунотерапии, при этом выбор тактики лечения зависит от биологического подтипа опухоли, распространенности опухолевого процесса, соматического статуса пациента. В данной статье проанализированы российские клинические рекомендации и представлены современные схемы лекарственной терапии первично операбельного РМЖ, в основе которых лежит принцип индивидуального выбора для каждой клинической ситуации, принимая во внимание стадию заболевания, молекулярно-биологический подтип опухоли и цели, поставленные профильным специалистом.

Ключевые слова: первично операбельный рак молочной железы, химиотерапия, индивидуальный подход

Для цитирования: Лунькова М.Н., Литвякова Е.В., Иванов С.А., Каприн А.Д., Денисов М.С., Киселева М.В., Практические рекомендации по лекарственному лечению первично операбельного рака молочной железы. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 10–18. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00324

Practical guidelines on drug treatment of primary operable breast cancer

Mariia N. Lunkova¹, Elena V. Litviakova¹, S.A. Ivanov^{1,3}, A.D. Kaprin²⁻⁴, Maksim S. Denisov^{1✉}, Marina V. Kiseleva¹

¹ Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia;

² Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³ National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia;

⁴ Herzen Moscow Research Oncology Institute, Moscow, Russia

✉maksim-denisov@mail.ru

Abstract

Breast cancer (BC) treatment implies an integrated approach that involves inclusion of surgical techniques, radiation therapy, chemotherapy, endocrine therapy, targeted therapy, and in some cases immunotherapy in the treatment plan, while selection of treatment tactics depends on the tumor biological subtype, neoplastic process extension, and somatic status of the patient. The paper provides analysis of Russian clinical guidelines and advanced treatment regimens for primary operable BC that are based on the principle of case-by-case selection in each clinical situation considering the disease stage, tumor molecular subtype and the goals set by an expert specialist.

Key words: primary operable breast cancer, chemotherapy, case-by-case approach.

For citation: Lunkova M.N., Litviakova E.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Denisov M.S., Kiseleva M.V. Practical guidelines on drug treatment of primary operable breast cancer. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (12): 10–18 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00324

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин как в мире, так и в России [1]. У 3–10% больных РМЖ развитие заболевания связано с наличием мутаций в генах BRCA1, BRCA2 [2]. У остальных пациентов РМЖ имеет спорадический характер, т.к. не связан с наличием известных наследственных синдромов.

Лечение РМЖ подразумевает комплексный подход с включением в план лечения хирургических методик, лучевой терапии, химиотерапии (ХТ), гормонотерапии (ГТ), таргетной терапии, в ряде случаев – иммунотера-

пии. Выбор тактики лечения зависит от биологического подтипа опухоли, распространенности опухолевого процесса, соматического статуса пациента. План лечения должен вырабатываться при участии врача-хирурга, врача-онколога (химиотерапевта), врача-радиотерапевта и патоморфолога, что позволит достичь максимальных результатов в лечении пациента. В данной обзорной статье будут рассмотрены варианты лекарственного лечения при РМЖ.

Условно ХТ при РМЖ можно разделить на два типа, если мы говорим не о метастатическом РМЖ: неoadъювантная (предоперационная) и адъювантная (послеопе-

Таблица 1. Молекулярно-биологические подтипы РМЖ
Table 1. BC molecular subtypes

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение подтипа
Люминальный А	Наличие всех факторов: • РЭ положительные • HER2 отрицательный • Ki67 низкий (20)
Люминальный В HER2-отрицательный	• РЭ положительные • HER2 отрицательный • наличие одного из следующих факторов: • Ki67 высокий (>30%) • РП низкие (<20%)
Люминальный В HER2-положительный	• РЭ положительные • HER2 положительный • Ki67 любой • РП любые
HER2-положительный (не люминальный)	• HER2 положительный • РЭ и РП отрицательные
Базальноподобный	• Отрицательные РЭ, РП, HER2 (тройной негативный протоковый)

рационная). Неоадъювантная лекарственная терапия первично операбельного РМЖ позволяет:

- выполнить органосохраняющую операцию и/или улучшить косметический эффект;
- оценить эффект лекарственной терапии и своевременно прекратить ее в случае прогрессирования;
- оценить выраженность патоморфологического ответа и назначить постнеоадъювантную терапию.

Адъювантная лекарственная терапия проводится в дополнение к локальным (хирургическому и лучевому) методам лечения и позволяет снизить риск рецидива болезни. При планировании адъювантной лекарственной терапии необходимо оценить прогноз, ожидаемую пользу адъювантного лечения, возможные побочные эффекты и сопутствующую патологию, а также учесть предпочтения пациента. Возраст не является ограничением для лекарственной терапии при отсутствии сопутствующей патологии.

Алгоритм назначения нео-/адъювантной системной терапии зависит от молекулярно-биологического подтипа и степени распространенности РМЖ (табл. 1).

Стадирование РМЖ

Для стадирования РМЖ следует использовать TNM-8 классификацию Союза по международному противораковому контролю (Union for International Cancer Control) [3].

Выделяют клиническую и патоморфологическую стадии РМЖ, которые могут существенно различаться. Клиническое стадирование осуществляют на основании результатов клинического обследования, патоморфологическое – на основании заключения морфолога после операции.

Клиническая классификация (табл. 2):

- Т – первичная опухоль;
- Tx – недостаточно данных для оценки опухоли;
- To – нет признаков первичной опухоли;
- Tis (DCIS) – протоковый рак in situ;

Таблица 2. Группировка РМЖ по стадиям
Table 2. Allocation of BC into groups based on staging

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T0 T1	N1mi	M0
Стадия IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1 N2	M0
Стадия IIIB	T4	N0 N1 N2	M0
Стадия IIIC	Любая Т	N3	M0
Стадия IV	Любая Т	Любая N	M1

T1 включает T1mi

Tis (Paget) – рак Педжета (соска) без признаков опухоли (при наличии опухоли оценку проводят по ее размеру);

T1mic – микроинвазия ≤0,1 см в наибольшем измерении;

T1a – опухоль >1 мм, но ≤5 мм в наибольшем измерении;

T1b – опухоль >5 мм, но ≤10 мм в наибольшем измерении;

T1c – опухоль >10 мм, но ≤20 мм в наибольшем измерении.

T2 – опухоль >20 мм, но ≤50 мм в наибольшем измерении;

T3 – опухоль >50 мм в наибольшем измерении;

T4 – опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку и/или кожу;

T4a – прорастание грудной стенки, исключая инвазию только в грудные мышцы;

T4b – отек (включая «апельсиновую корочку») или изъязвление кожи молочной железы либо сателлиты в коже железы;

T4c – признаки, перечисленные в пунктах T4a и T4b;

T4d – воспалительный (отечный) рак;

N – регионарные лимфатические узлы (ЛУ);

Nx – недостаточно данных для оценки поражения регионарных ЛУ;

No – нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ;

N1 – метастазы в смещаемых подмышечных ЛУ (на стороне поражения);

N2 – метастазы в подмышечных ЛУ на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные, либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ при отсутствии клинически явного поражения подмышечных ЛУ;

N2a – метастазы в подмышечных ЛУ на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные;

N2b – клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ при отсутствии клинически явного поражения подмышечных ЛУ;

N3 – метастазы в подключичных ЛУ на стороне поражения, либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ при наличии клинически явного поражения подмышечных ЛУ, либо метастазы в надключичных ЛУ на стороне поражения (независимо от состояния подмышечных и внутренних маммарных ЛУ);

N3a – метастазы в подключичных ЛУ на стороне поражения;

N3b – метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ при наличии клинически явного поражения подмышечных ЛУ;

N3c – метастазы в надключичных ЛУ на стороне поражения.

M – отдаленные метастазы;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

Патологоанатомическая классификация:

- pT – первичная опухоль:

- для патологоанатомической классификации необходимо исследование первичной опухоли; по краю производимой резекции не должно быть опухолевой ткани;

- если по краю резекции имеется лишь микроскопическое распространение опухолевой ткани, то случай может классифицироваться как pT;

- при классификации pT обязательно измеряют инвазивный компонент.

- pN – регионарные ЛУ. Для определения патологоанатомической классификации необходимо выполнение подмышечной лимфаденэктомии (уровень I). В подобном эксцизионном материале обычно около 6 ЛУ. Для уточнения патоморфологической классификации исследуют один или несколько сторожевых ЛУ. Если

классификация основывается только на данных биопсии сторожевых ЛУ без дополнительного исследования подмышечных ЛУ, то она кодируется (sn), например, pN1(sn):

- pNx – недостаточно данных (не найдено ЛУ, не удалены);

- pNo – нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ при гистологическом исследовании, дополнительные методы определения изолированных опухолевых клеток не проводились;

- pNo (I-) – нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях;

- pNo (I+) – нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ при гистологическом исследовании;

- pN1 – микрометастазы или метастазы в 1–3 подмышечных ЛУ и/или микроскопическое поражение внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) сторожевых ЛУ;

- pN1mic – микрометастазы (>0,2 мм, но <2,0 мм);

- pN1a – метастазы в 1–3 подмышечных ЛУ, один из которых >2 мм в наибольшем измерении;

- pN1b – микроскопическое поражение внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) сторожевых ЛУ;

- pN1c – метастазы в 1–3 подмышечных ЛУ и микроскопическое поражение внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ, выявленное по методике исследования (клинически не определяемых) сторожевых ЛУ;

- pN2 – метастазы в 4–9 подмышечных ЛУ или клинически определяемое поражение внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ при отсутствии поражения подмышечных ЛУ;

- pN2a – метастазы в 4–9 подмышечных ЛУ (как минимум одно скопление ≥ 2 мм);

- pN2b – клинически определяемое поражение внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ при отсутствии поражения подмышечных ЛУ;

- pN3 – метастазы в 10 и более подмышечных ЛУ или подключичных ЛУ, или клинически определяемое поражение внутренних маммарных (парастеральных) и подмышечных ЛУ, или поражение 4 и более подмышечных ЛУ с микроскопическим поражением клинически интактных внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ, либо поражение надключичных ЛУ;

- pN3a – метастазы в 10 и более подмышечных ЛУ (>2 мм) или в подключичных ЛУ;

- pN3b – клинически определяемое поражение внутренних маммарных (парастеральных) и подмышечных ЛУ или поражение более 3 подмышечных ЛУ с микроскопическим поражением клинически интактных внутренних маммарных (парастеральных) ЛУ;

- pN3c – метастазы в надключичных ЛУ на стороне поражения;

Таблица 3. Рекомендуемые режимы неoadъювантной лекарственной терапии РМЖ
 Table 3. Recommended neoadjuvant drug therapy regimens for breast cancer

HER2-отрицательный	
АС×4 → D×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → доцетаксел 75–100 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [6, 8, 11, 12]
АС×4 → P×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений [5, 6, 8]
АС×4 → P×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла [6]
АС×4 → P×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений [4]
АС×4 → (P + карбо)×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2 или 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно 12 введений + карбоплатин АUC-6 внутривенно 1 раз в 3 нед 4 цикла [8, 13]
CMF	Циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни + метотрексат 40 мг/м ² внутривенно в 1 и 8-й дни + фторурацил 600 мг/м ² внутривенно в 1 и 8-й дни каждые 4 нед, 6 циклов [9]
HER2-положительный	
АС×4 → (D + трастузумаб)×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 курса → доцетаксел 75–100 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [8, 14]
АС×4 → (P + трастузумаб)×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) внутривенно еженедельно 12 введений [7, 10]
DCH×6	Доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин АUC-6 внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов [15]
АС×4 → (P + трастузумаб)×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) внутривенно еженедельно 12 введений [4, 8]
АС×4 → (D + трастузумаб + пертузумаб)×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2–3 нед, 4 цикла → доцетаксел 75–100 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [8, 16]
(DCH + пертузумаб)×6	Доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин АUC-6 внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов [16, 17]

рМ – отдаленные метастазы;
 G – степень дифференцировки ткани опухоли;
 Gx – степень дифференцировки нельзя установить;
 G1 – высокая степень дифференцировки ткани (3–5 баллов по шкале SBR);
 G2 – умеренная степень дифференцировки ткани (6–7 баллов по шкале SBR);
 G3 – низкая степень дифференцировки ткани (8–9 баллов по шкале SBR);
 G4 – недифференцированная опухоль;
 урТ – состояние первичной опухоли после лекарственного лечения;
 урN – состояние регионарных ЛУ после лекарственного лечения;
 урN – после лечения должно быть оценено так же, как и до лечения (клинически N).

Неoadъювантная лекарственная терапия

Неoadъювантная лекарственная терапия (табл. 3) рекомендована при соблюдении следующих условий:

- тройной негативный фенотип или положительный HER2-статус;

- доказанный инвазивный первично операбельный РМЖ (T₂N₀M₀, T₂N₁M₀, T₃N₀M₀, T₃N₁M₀) и наличие всех критериев, за исключением размеров опухолевого узла, свидетельствующих о возможности выполнения органосохраняющей операции;

- согласие больной на выполнение органосохраняющей операции, с пациенткой обсуждается необходимость лучевой терапии в случае выполнения органосохраняющего лечения, а также вероятность повторной операции при обнаружении резидуальной опухоли в краях резекции; - четкие показания к проведению данного вида лекарственной терапии по результатам дооперационного обследования; при отсутствии достаточной информации (например, о размерах опухолевого узла, состоянии подмышечных ЛУ, наличии инвазивного компонента при внутрипротоковом РМЖ) на первом этапе показано оперативное лечение с изучением удаленной опухоли.

Назначение неoadъювантной (предоперационной) терапии также проводится в зависимости от биологического подтипа опухоли согласно действующим клиническим рекомендациям.

АС×4	Доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [19]
АС×4	Доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла [20]
АС×4 → D×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [21]
АС×4 → P×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений [5]
АС×4 → P×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [21]
АС×4 → P×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла [6]
АС×4 → P×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений [4, 6, 8]
DC×4	Доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла [19]
CMF	Циклофосфамид 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни + метотрексат 40 мг/м ² внутривенно в 1 и 8-й дни + фторурацил 600 мг/м ² внутривенно в 1 и 8-й дни каждые 4 нед, 6 циклов [9]
Капецитабин (монотерапия)	Капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес пациентам РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные РЭ, РП и HER2), получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и родственными соединениями и таксанами в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли согласно приведенной рекомендации [4, 8, 18]

АС×4 → (D + трастузумаб)×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → доцетаксел 75–100 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес [22]
АС×4 → (P + трастузумаб) ×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) внутривенно еженедельно 12 введений, далее – по 6 мг/кг 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес [23]
АС×4 → (P + трастузумаб)×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед 4 цикла; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес [8, 23]
(P + трастузумаб) ×12	Паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) внутривенно еженедельно 12 введений; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес [24]
(DC + трастузумаб)×4	Доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес [25]
DCH×6	Доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин AUC-6 внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес [4]
АС×4 → (P + трастузумаб)×12	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 курса → паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) внутривенно еженедельно 12 введений, далее – по 6 мг/кг 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес [10]
АС×4 → (P + трастузумаб)×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 2 нед, 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) внутривенно еженедельно; общая длительность введения трастузумаба составляет 12 мес [27]
АС×4 → (таксаны + трастузумаб + пертузумаб)×4	АС (доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла → таксаны (доцетаксел 75–100 мг/м ² внутривенно в 1-й день каждые 3 нед 4 цикла или паклитаксел 80 мг/м ² внутривенно еженедельно, 12 введений) + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес [4, 8, 28]
(DCH + пертузумаб)×6	Доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин AUC-6 внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов; общая длительность введения трастузумаба и пертузумаба составляет 12 мес [4, 8, 28]
Трастузумаб эмтанзин × до 14	Трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 нед, до 14 циклов (рекомендуется пациентам, получившим неоадъювантную ХТ антрациклинами и/или таксанами и трастузумабом ± пертузумабом в стандартном объеме, при наличии инвазивной резидуальной опухоли) [29]

Таблица 6. Лекарственные препараты, рекомендуемые для адъювантной ГТ РМЖ Table 6. Drugs recommended for adjuvant endocrine therapy of BC	
Антиэстрогены	Тамоксифен 20 мг/сут внутрь ежедневно
Ароматазы ингибиторы	Летрозол 2,5 мг/сут внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг/сут внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сут внутрь ежедневно
Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона	Гозерелин 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней Трипторелин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней [26] Бусерелин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней [30]

Таблица 7. Рекомендуемые режимы адъювантной ГТ РМЖ в зависимости от функции яичников Table 7. Recommended adjuvant endocrine therapy regimens for BC depending on ovarian function	
Режимы ГТ	Примечания
Пременопауза	
Тамоксифен 5 мг/сут внутрь ежедневно 3 года [31]	Только при раке in situ
Тамоксифен 5 лет [32]	В том числе и при раке in situ
Тамоксифен 10 лет [33]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Тамоксифен 5 лет → ароматазы ингибиторы 2 года [34]	Для пациентов, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена, при наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Овариальная супрессия + тамоксифен или ароматазы ингибиторы 5 лет [34]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Постменопауза	
Тамоксифен 5 лет [35]	
Тамоксифен 5 мг/сут внутрь ежедневно, 3 года [31]	Только при раке in situ
Ароматазы ингибиторы 5 лет [36]	
Ароматазы ингибиторы 2–3 года, далее – тамоксифен 2–3 года [37]	При использовании режимов переключения предпочтительно на первом этапе использовать ингибиторы ароматазы
Тамоксифен 2–3 года → ароматазы ингибиторы 2–3 года (суммарно – 5 лет) [37]	
Ароматазы ингибиторы 7 лет [38, 39]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Тамоксифен 10 лет [35]	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Тамоксифен 5 лет → ароматазы ингибиторы 2 года	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Примечание. К факторам неблагоприятного прогноза относятся T3–4, N+, G3, гиперэкспрессия/амплификация HER2, высокий Ki67, выраженная лимфоваскулярная инвазия.	

Основные принципы неoadъювантной лекарственной терапии:

1. Следует использовать препараты и режимы с наибольшим ожидаемым положительным эффектом.
2. Все необходимые курсы ХТ рекомендуется проводить до операции, так как это повышает вероятность достижения полной морфологической регрессии.
3. Если все запланированные курсы ХТ проведены до операции, адъювантная ХТ не назначается; если по каким-либо причинам на дооперационном этапе не удалось провести все запланированные курсы ХТ, то недостающие курсы проводятся после операции; большим РМЖ с тройным негативным фенотипом (отрицательные рецепторы эстрогена, рецепторы прогестерона и HER2), получившим неoadъювантную ХТ антрациклинами и таксанами в полном объеме, при наличии резидуальной опухоли может быть назначена адъювантная

ХТ капецитабином (2000 мг/м² в 1–14-й дни каждые 3 нед в течение 6 мес).

4. Оптимальный интервал времени от начала лечения до оценки эффекта зависит от вида лечения, но не должен превышать 6–8 нед. Оценку эффекта следует производить с помощью осмотра и инструментальных методов, зафиксировавших патологические изменения в молочной железе и регионарных зонах до начала лечения; при получении «быстрого» (в результате 2–4 курсов ХТ) клинического эффекта не следует сокращать объем ХТ менее чем до 6–8 курсов.

5. При отсутствии достаточных материальных ресурсов, гарантирующих проведение оптимальной неoadъювантной лекарственной терапии (антрациклины, таксаны, трастузумаб, пертузумаб, колониестимулирующие факторы, если таковые показаны), целесообразно на первом этапе выполнить хирургическое лечение (табл. 5).

Тестовый курс ГТ

Больным в менопаузе с люминальным HER2-негативным РМЖ T1–3N0–1 стадий при планировании на первом этапе хирургического лечения на период выполнения предоперационных обследований и подготовки к операции может быть назначен короткий (в течение 2–3 нед) тестовый курс ГТ ингибиторами ароматазы. Определение Ki67 в динамике (в материале биопсии и в послеоперационном материале первичной опухоли после тестового курса предоперационной ГТ) является дополнительным фактором прогноза и предсказывающим фактором чувствительности к ГТ.

Адъювантная лекарственная терапия

Рекомендуемые режимы адъювантной ХТ HER2-отрицательного и HER2-положительного РМЖ представлены в табл. 4, 5.

Адъювантная ГТ РМЖ

Адъювантная ГТ показана всем больным гормонозависимым РМЖ независимо от возраста, функции яичников, стадии заболевания, HER2-статуса, проведения нео-/адъювантной ХТ или анти-HER2-терапии. Гормонозависимыми считаются опухоли с определяемой экспрессией РЭ в $\geq 1\%$ клеток инвазивного РМЖ. Выбор режима ГТ зависит от функции яичников (табл. 6 и 7).

Оценка эффективности лечения

Плановая оценка эффективности ХТ выполняется каждые 6–12 нед (в зависимости от вида опухоли и задач терапии), эндокринной и иммунотерапии – каждые 8–16 нед, внеплановая оценка проводится по показаниям, в частности при подозрении на прогрессирование болезни. Интервал в оценке эффективности лечения при проведении адъювантной терапии раннего РМЖ может достигать 6 мес в связи с низким риском развития рецидива. Ориентиром для оценки эффекта лечения могут служить международные критерии

оценки ответа солидных опухолей на терапию: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) последняя версия 1.1 2016 или iRECIST при использовании иммунотерапевтических препаратов, – разработанные исходно для клинических исследований и основанные на определении размера опухоли методами лучевой диагностики (компьютерная, магнитно-резонансная томография). На практике для оценки эффективности лечения допустимо применение методов ультразвуковой диагностики, планарной рентгенографии, эндоскопии и объективного физикального обследования. Для получения достоверных данных о динамике процесса необходимо использовать один и тот же диагностический метод, выбранный до начала терапии и позволяющий качественно визуализировать опухолевые очаги с подробным описанием выявленных изменений в процессе лечения.

Заключение

Данная статья основывается на анализе клинических рекомендаций Минздрава России, рекомендациях Ассоциации онкологов России, практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии, рекомендациях Национальной комплексной онкологической сети. Схемы лекарственной терапии первично операбельного РМЖ должны подбираться индивидуально для каждой клинической ситуации, принимая во внимание стадию заболевания, молекулярно-биологический подтип опухоли и цели, поставленные профильным специалистом. Хочется отметить, что клинические рекомендации по лекарственному лечению РМЖ практически ежегодно обновляются, появляются новые схемы ХТ и ГТ, более активно применяется таргетная и иммунотерапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
- [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Zlokachestvennyye novooobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian).]
- Lynch HT, Snyder C, Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (6): 1723–31.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition (UICC).
- Gradishar WJ et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18 (4): 452–78.
- Sparano JA et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358 (16): 1663–71.
- Citron ML, Berry DA, Cirincione C et al. Dose-dense (DD) AC followed by paclitaxel is associated with moderate, frequent anemia compared to sequential (S) and/or less DD Treatment: Update by CALGB on Breast Cancer Intergroup Trial C9741 with ECOG, SWOG, & NCCTG. *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl. 16): 620.
- Curigliano G et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017; 28 (8): 1700–12.
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2019; 9 (3s2): 128–63.
- [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu invazivnogo raka molochnoi zhelezy. Zlokachestvennyye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO. 2019; 9 (3s2): 128–63 (in Russian).]
- Ferreira Filho AF et al. The feasibility of classical cyclophosphamide, methotrexate, 5- fluorouracil (CMF) for pre- and post-menopausal node-positive breast cancer patients in a Belgian multicentric trial: a study of consistency in relative dose intensity (RDI) and cumulative doses across institutions. *Ann Oncol* 2002; 13 (3): 416–21.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29 (25): 3366.

11. Vriens BEPJ et al. Improved survival for sequentially as opposed to concurrently delivered neoadjuvant chemotherapy in non-metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165 (3): 593–600.
12. Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: The GEPARDOUO study of the German breast group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2676–85.
13. Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once per Week Paclitaxel Followed by Dose Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2014; 33 (1): 13–21.
14. Spring L, Niemierko A, Comander AH et al. Tolerability and effectiveness of pertuzumab containing neoadjuvant (NA) regimens vs. AC TH for HER2 positive (+) localized breast cancer (BC) [ASCO abstr. 586]. *J Clin Oncol* 2016; 34.
15. Sugitani I et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin administered every 3 weeks for Japanese women with HER2-positive primary breast cancer: efficacy and safety. *Int J Clin Oncol* 2017; 22 (5): 880–6.
16. Schneeweiss A et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24 (9): 2278–84.
17. Hussain N et al. Safety Assessment of Neoadjuvant Pertuzumab Combined with Trastuzumab in Nonmetastatic HER2-Positive Breast Cancer in Postmenopausal Elderly Women of South Asia. *Int J Breast Cancer* 2018; 2018: 6106041.
18. Lluch A et al. Phase III trial of adjuvant capecitabine after standard neo-/adjuvant chemotherapy in patients with early triple-negative breast cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol* 2020; 38 (3): 203–13.
19. Jones SE et al. Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (34): 5381–7.
20. Van Rossum AGJ et al. Adjuvant dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide for high-risk breast cancer: First results of the randomised MATADOR trial (BOOG 2004-04). *Eur J Cancer* 2018; 102: 40–8.
21. Watanabe T et al. Comparison of an AC-taxane versus AC-free regimen and paclitaxel versus docetaxel in patients with lymph node-positive breast cancer: Final results of the National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02 trial, a randomized comparative phase 3 study. *Cancer* 2017; 123 (5): 759–68.
22. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365 (14): 1273–83. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383
23. Romond EH et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 (16): 1673–84.
24. Tolane SM et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372 (2): 134–41.
25. Jones SE et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14 (11): 1121–8.
26. Myers RE et al. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *Can Med Assoc J* 2001; 164 (10): 1439–44.
27. Dang C et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu over-expressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (8): 1216–22.
28. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2 Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377 (2): 122–31.
29. Von Minckwitz G et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380 (7): 617–28.
30. Boccardo F et al. Endocrinological and clinical evaluation of two depot formulations of leuprolide acetate in pre- and perimenopausal breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43 (6): 461–6.
31. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol* 2019; 37 (19): 1629–37.
32. Cluze C, Rey D, Huiart L et al. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. *Ann Oncol* 2012; 23: 882–90.
33. Davies C et al. Adjuvant tamoxifen: longer against shorter (ATLAS) collaborative group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381 (9869): 805–16.
34. Regan MM, Francis PA, Pagani O et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2221–31.
35. Gray R et al. aTTom Collaborative Group (2013) aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl. 18): 5.
36. Janni W, Hepp P. Adjuvant aromatase inhibitor therapy: outcomes and safety. *Cancer Treat Rev* 2010; 36 (3): 249–61.
37. Cuzick J, Sasieni P, Howell A. Should aromatase inhibitors be used as initial adjuvant treatment or sequenced after tamoxifen? *Br J Cancer* 2006; 94 (4): 460–4.
38. Mamounas E et al. NSABP B-42: a clinical trial to determine the efficacy of five years of letrozole compared with placebo in patients completing five years of hormonal therapy consisting of an aromatase inhibitor (AI) or tamoxifen followed by an AI in prolonging disease-free survival in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2006; 7 (5): 416–21.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лунькова Мария Николаевна – врач отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: m.evyukhina2010@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9205-0317

Литвякова Елена Викторовна – врач отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: el.lit95@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9146-2603.

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mariia N. Lunikova – Doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: m.evyukhina2010@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9205-0317

Elena V. Litviakova – Doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: el.lit95@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9146-2603

Sergey A. Ivanov – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», дир. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РUDН. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Денисов Максим Сергеевич – науч. сотр. отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: maksim-denisov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3125-7362

Киселева Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: kismarvic@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8464-1726

Поступила в редакцию: 12.07.2023

Поступила после рецензирования: 27.07.2023

Принята к публикации: 03.08.2023

Andrey D. Kaprin – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Radiology, Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Maksim S. Denisov – Doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: maksim-denisov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3125-7362

Marina V. Kiseleva – D. Sci. (Med.), Professor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: kismarvic@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8464-1726

Received: 12.07.2023

Revised: 27.07.2023

Accepted: 03.08.2023



Клинический случай кардиопротекции экзогенным фосфокреатином во время адъювантной таргетной терапии у пациентки с HER2neu-позитивным раком молочной железы

А.Л. Пылев¹, В.А. Лисовой^{2✉}, О.С. Козлова¹

¹ООО «Центр инновационных медицинских технологий», Москва, Россия;

²ОАО «Многопрофильная клиника "СОЮЗ"», Москва, Россия

✉lisslav86@mail.ru

Аннотация

В статье описан клинический случай кардиотоксичности противоопухолевой таргетной терапии у молодой пациентки с HER2neu-позитивным раком молочной железы. Представлены результаты инструментальных методов обследования, демонстрирующих проявления кардиотоксичности. Развитие сердечно-сосудистых осложнений на фоне противоопухолевого лечения требует назначения кардиопротективных препаратов и решения вопроса о возможности продолжения лечения. Авторами показана эффективность антиаритмической терапии в сочетании с фосфокреатином (Неотон). На фоне противоопухолевого лечения фосфокреатиновая кардиопротекция оказывает положительное влияние на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, предотвращает нарушения ритма сердца и развитие сердечной недостаточности, улучшает качество жизни пациентки.

Ключевые слова: кардиотоксичность, диагностика, экзогенный фосфокреатин, кардиопротекция, тактика лечения.

Для цитирования: Пылев А.Л., Лисовой В.А., Козлова О.С. Клинический случай кардиопротекции экзогенным фосфокреатином во время адъювантной таргетной терапии у пациентки с HER2neu-позитивным раком молочной железы. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 20–24. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00325

A clinical case of cardioprotective therapy with exogenous phosphocreatine during chemotherapy and anti HER2-neu therapy in a patient with breast cancer

Andrey L. Pylev¹, Vyacheslav A. Lisovoy^{2✉}, Olga S. Kozlova¹

¹Center for Innovative Medical Technologies, Moscow, Russia;

²Multidisciplinary Clinic "SOYUZ", Moscow, Russia

✉lisslav86@mail.ru

Abstract

The authors describe a clinical observation of cardiotoxicity of anticancer targeted therapy in a young patient with HER2neu-positive breast cancer. The results of instrumental examinations demonstrating manifestations of cardiotoxicity are presented. The development of cardiovascular side effects against the background of anticancer treatment requires the appointment of cardioprotective therapy. Exogenous phosphocreatine (Neoton) can be considered as a cardioprotective agent, demonstrating efficacy in reversing cardiotoxicity induced by anti-HER2neu therapy.

Key words: cardiotoxicity, diagnostics, exogenous phosphocreatine, cardioprotection, treatment tactics.

For citation: Pylev A.L., Lisovoy V.A., Kozlova O.S. A clinical case of cardioprotective therapy with exogenous phosphocreatine during chemotherapy and anti HER2-neu therapy in a patient with breast cancer. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (12): 20–24 (In Russ.).

DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00325

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин во всем мире. В России доля РМЖ составляет 22,1% от всех злокачественных опухолей [1]. В протоколах противоопухолевой терапии при РМЖ часто применяются препараты, способные вызывать нежелательные сердечно-сосудистые эффекты – это антрациклины и таргетные препараты, такие как трастузумаб эмтанзин и пертузумаб [2]. Пациенты, излеченные от РМЖ, имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [3]. В зависимости от проводимой противоопухолевой терапии риск развития сердечной

недостаточности у женщин в возрасте ≥ 65 лет, излеченных от РМЖ на ранних стадиях, составляет от 9,1 до 24,2% [4, 5]. Сердечно-сосудистые заболевания ассоциируются с повышенным риском смерти у пациентов, излеченных от рака [6]. При этом риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток после лечения РМЖ повышается в 2,4 раза в сравнении с общей популяцией женщин аналогичного возраста [7]. Приведенные выше данные демонстрируют важность кардиопротекторной терапии у онкологических пациентов, получающих потенциально кардиотоксичное лечение. В ряде исследований в качестве одного из препаратов

для профилактики и лечения проявлений кардиотоксичности противоопухолевой терапии рассматривается фосфокреатин (Неотон) [8, 9].

В данном клиническом наблюдении приведем пример развития кардиотоксичности у пациентки с HER2neu-позитивным РМЖ на фоне адъювантной таргетной терапии трастузумаб эмтанзином и эффективного кардиопротективного лечения с применением фосфокреатина.

Клиническое наблюдение

Пациентка И., 42 года. Обратилась в клинику с жалобами на наличие уплотнения в левой молочной железе (МЖ). По данным комплексного исследования, включающего позитронно-эмиссионную компьютерную томографию, диагностированы опухоль верхненаружного квадранта левой МЖ размером 27×23 мм, а также поражение единичного аксиллярного лимфоузла слева, при этом признаков отдаленного метастазирования не установлено. Гистологическое исследование показало наличие инвазивной карциномы МЖ неспецифического типа. По данным иммуногистохимического исследования тип рака люминальный В, HER2neu-позитивный. Проведенное цитологическое исследование пунктата аксиллярного лимфоузла слева показало наличие клеток рака. Мутации в генах BRCA1, BRCA2 не выявлены. Установлен клинический диагноз: рак левой МЖ, cT2N1M0, IIb стадия. Учитывая распространенность заболевания и данные иммуногистохимического исследования, решением онкологического консилиума на первом этапе назначена неадъювантная комбинированная противоопухолевая терапия по схеме доцетаксел + циклофосфамид + трастузумаб + пертузумаб, 6 введений с интервалом в 21 день в стандартных дозировках. Все 6 курсов химиотерапии по указанному протоколу были проведены с соблюдением стандартных дозировок препаратов и временных интервалов между введениями, лечение пациентка перенесла удовлетворительно. Из побочных эффектов были зарегистрированы умеренная общая слабость, тошнота, нейтропения умеренной степени тяжести, периферическая нейропатия легкой степени. Нейтропения купировалась подкожным введением филграстима в дозировке 300 мкг. Через 3 нед после 6-го курса противоопухолевой терапии выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной резекции левой МЖ. По данным гистологического исследования операционного материала в удаленной левой МЖ выявлены резидуальная опухоль 18×13 мм, метастаз в аксиллярном лимфатическом узле (ypT1cN1a), края резекции без признаков опухолевого роста, слабый лечебный патоморфоз по Г.А. Лавниковой. Учитывая объем хирургического вмешательства, пациентке были показаны проведение курса адъювантной дистанционной лучевой терапии на левую половину грудной клетки и зоны регионарного лимфооттока, а также гормонотерапия в сочетании с анти-HER2neu терапией продолжительностью до года с учетом проведенной предоперационной таргетной тера-

пии. В качестве адъювантной анти-HER2neu терапии решением консилиума назначен не трастузумаб, а трастузумаб эмтанзин, поскольку при неoadъювантной терапии, включающей трастузумаб и пертузумаб, был достигнут лишь слабый лечебный патоморфоз.

Через 3 нед после хирургического лечения выполнено первое введение трастузумаба эмтанзина в стандартной дозировке 3,6 мг/кг, всего было запланировано 14 введений с интервалом в 21 день.

В качестве гормонотерапии пациентке были назначены торемифен в дозировке 60 мг/сут, а также инъекции гозерелина 3,6 мг каждые 28 дней. Курс адъювантной дистанционной лучевой терапии на грудную стенку слева и зоны регионарного лимфооттока (суммарная очаговая доза 50 Гр) проведен сразу после заживления послеоперационной раны, лечение пациентка перенесла удовлетворительно.

Значимая сопутствующая кардиологическая патология на момент начала лечения у пациентки отсутствовала. На момент начала лечения в феврале 2022 г. согласно результатам эхокардиографического исследования глобальная и локальная сократимость левого желудочка не нарушены, фракция выброса сохранена (67%), выявлено нарушение диастолической функции левого желудочка по 1-му типу, митральная регургитация I стадии, трикуспидальная регургитация I стадии.

Через несколько дней после четвертого введения трастузумаба эмтанзина у пациентки появились жалобы на перебои в сердце, приступы сердцебиения, сопровождающиеся чувством нехватки воздуха. Пациентка консультирована кардиологом, возникшие нарушения ритма сердца были расценены как проявления кардиотоксичности. По данным проведенного суточного мониторинга электрокардиограммы выявлены эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям, эпизоды синусной аритмии, наблюдались частая наджелудочковая экстрасистолия (3531), полиморфная желудочковая экстрасистолия (14 980), в том числе сливная и парная (108). Отмечались эпизоды аллоритмии по типу тригеминии и квадригеминии (рис. 1). Максимально количество экстрасистол 907/ч (01:00–02:00 – сон). В течение 9 ч наблюдалось удлинение скорректированного интервала QT. Максимальный QTc=0,52 с. Диагностически значимых смещений сегмента ST выявлено не было.

При дополнительном обследовании по данным эхокардиографии нарушений систолической функции левого желудочка не выявлено, камеры сердца не расширены. Маркеры повреждения миокарда оставались в референсных значениях. Назначена кардиопротективная терапия: β-адреноблокаторы – метопролол 50 мг/сут, статины – аторвастатин 20 мг/сут. Через 2 нед лечения – без положительной клинической динамики, у пациентки сохранялись приступы сердцебиения, перебои в работе сердца, одышка при ходьбе. В условиях стационара к лечению был добавлен фосфокреатин в дозе 3 г внутривенно капельно в течение 45 мин в разведении на 200 мл физиологического рас-

Рис. 1. Впервые возникшие эпизоды наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии на фоне терапии трастузумабом эмтанзином.
 Fig. 1. New episodes of ventricular extrasystoles during trastuzumab emtansine therapy.



твора натрия хлорида, 1 раз в сутки в течение 7 дней. На фоне усиленной метаболической терапии отмечались улучшение клинико-функционального статуса пациентки, нарушения ритма сердца регрессировали, уве-

личилась толерантность к физической нагрузке.

Принято решение о продолжении проводимой противоопухолевой терапии в полном объеме на фоне кардиопротекции фосфокреатином. Протокол лечения

включал инфузию фосфокреатина в дозе 3 г/сут в течение 5 дней: два дня перед введением таргетной терапии, в день противоопухолевого лечения, непосредственно перед введением таргетного препарата, и два дня после, то есть всего 15 г фосфокреатина на курс. Последующие десять курсов адъювантной терапии трастузумабом эмтанзином на фоне описанной кардиопротекции пациентка перенесла удовлетворительно, нарушения ритма сердца не рецидивировали. Таким образом, сочетание стандартной кардиопротективной терапии с фосфокреатином позволяет воздействовать на патогенетическом уровне, оказывая антиаритмическое действие и улучшая функциональное состояние миокарда.

В течение года наблюдения жалоб не было, пациентка оставалась физически и социально активной. На контрольной позитронно-эмиссионной компьютерной томографии данных в пользу опухолевого процесса не

получено. Рекомендовано продолжить динамическое наблюдение у онколога и кардиолога.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует развитие кардиотоксичности на фоне терапии трастузумабом эмтанзином у пациентки с HER2neu-позитивным РМЖ. Своевременное выявление и купирование проявлений кардиотоксичности позволяют в полном объеме продолжить противоопухолевое лечение. Необходимы дальнейшие исследования по изучению оптимальных схем введения фосфокреатина для профилактики и лечения кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами, с оценкой его прогностического значения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, детальная локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование на уровне федерального округа). Вопросы онкологии. 2022; 68 (3): 286–93. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293 [Merabishvili V.M. The state of oncological care in Russia: breast cancer among the female population. Morbidity, mortality, accounting reliability, detailed localization and histological structure (population study at the federal district level). Issues of Oncology. 2022; 68 (3): 286–93. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293 (in Russian).]
2. Исянгулова А.З., Хасанов Р.Ш. Кардиотоксичность терапии рака молочной железы. Поволжский онкологический вестник. 2020; 11 (3): 72–80. DOI: 10.32000/2078-1466-2020-3 [Isyangulova A.Z., Khasanov R.Sh. Cardiotoxicity of breast cancer therapy. Volga Oncological Bulletin. 2020; 11 (3): 72–80. DOI: 10.32000/2078-1466-2020-3 (in Russian).]
3. Mehta LS, Watson KE, Barac A et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2018; 137 (8): 30–66. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000556
4. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR et al. Cancer Therapy-Induced Cardiac Toxicity in Early Breast Cancer: Addressing the Unresolved Issues. Circulation 2012; 126 (23): 2749–63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560
5. Du XL, Xia R, Bura K, Chin-Chin L. Cardiac risk associated with the receipt of anthracycline and trastuzumab in a large nationwide cohort of older women with breast cancer, 1998–2005. Med Oncol 2011; 28 (1): 80–90. DOI: 10.1007/s12032-010-9717-7
6. Sturgeon K, Deng L, Bluethmann S et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. Eur Heart J 2019; 40 (48): 3889–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz766
7. Ky B. Priorities in the Cardiovascular Care of Breast Cancer Survivors. J Oncol Practice 2018; 14 (4): 205–11. DOI: 10.1200/JOP.18.00027
8. Потиевская В.И. Предупреждение и преодоление кардиотоксического эффекта терапии онкологических заболеваний. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 14–8. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200085 [Potievskaya V.I. Prevention and overcoming of cardiotoxic effect of cancer therapy. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 14–8. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200085 (in Russian).]
9. Wang W, Feng Z, Bai J. Cardioprotective effects of creatine phosphate sodium in elderly breast cancer patients under epirubicin adjuvant chemotherapy. Int J Clin Experim Med 2019; 12 (10): 12418–25.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пылев Андрей Львович – канд. мед. наук, врач-онколог, гл. врач ООО «Центр инновационных медицинских технологий». E-mail: Pylev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8525-2906

Лисовой Вячеслав Анатольевич – врач-онколог ОАО «Многопрофильная клиника "СОЮЗ"». E-mail: lisslav86@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0384-0596

Козлова Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, зав. поликлиническим отделением, врач-кардиолог ООО «Центр инновационных медицинских технологий». E-mail: kozlova.os@mail.ru; ORCID 0000-0002-6121-8113

Поступила в редакцию: 07.11.2023

Поступила после рецензирования: 14.11.2023

Принята к публикации: 23.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Andrey L. Pylev – Cand. Sci. (Med.), Center for Innovative Medical Technologies. E-mail: Pylev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8525-2906

Vyacheslav A. Lisovoy – oncologist, Multidisciplinary Clinic "SOYUZ". E-mail: lisslav86@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0384-0596

Olga S. Kozlova – Cand. Sci. (Med.), Center for Innovative Medical Technologies. E-mail: kozlova.os@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6121-8113

Received: 07.11.2023

Revised: 14.11.2023

Accepted: 23.11.2023



Листовидная опухоль молочной железы. Клиническое наблюдение

М.Н. Лунькова¹, Е.В. Литвякова¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн²⁻⁴, М.С. Денисов^{✉1}, М.В. Киселева¹

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия;

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉maksim-denisov@mail.ru

Аннотация

В клинической практике врача встречаются редкие новообразования молочной железы. Одним из таких новообразований является листовидная опухоль молочной железы, на долю которой приходится от 0,3 до 1% всех новообразований молочной железы. В настоящее время точная этиология листовидной опухоли неясна, так же, как и ее патогенез. В данной статье приводится пример успешного хирургического лечения злокачественной листовидной опухоли.

Ключевые слова: листовидная опухоль, хирургическое лечение, редкие опухоли.

Для цитирования: Лунькова М.Н., Литвякова Е.В., Иванов С.А., Каприн А.Д., Денисов М.С., Киселева М.В. Листовидная опухоль молочной железы. Клиническое наблюдение. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 25–28. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00326

Phyllodes tumor of the breast. Clinical case

Mariya N. Lun'kova¹, Elena V. Litvyakova¹, S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin²⁻⁴, Maksim S. Denisov^{✉1}, Marina V. Kiseleva¹

¹ Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;

² National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;

³ Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁴ Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

✉maksim-denisov@mail.ru

Abstract

Rare breast neoplasms are found by physicians in clinical practice. Phyllodes tumor of the breast accounting for 0.3–1% of all breast neoplasms is one of these neoplasms. Today, the phyllodes tumor etiology is unclear, the same as its pathogenesis. The paper reports an example of successful surgical treatment of malignant phyllodes tumor.

Key words: phyllodes tumor, surgical treatment, rare tumors.

For citation: Lun'kova M.N., Litvyakova E.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Denisov M.S., Kiseleva M.V. Phyllodes tumor of the breast. Clinical case. Clinical review for general practice. 2023; 4 (12): 25–28 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00326

Введение

Рак молочной железы является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин и занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения. Но стоит отметить, что в клинической практике врача встречаются и редкие новообразования молочной железы. Одним из таких новообразований является листовидная опухоль молочной железы, на ее долю приходится от 0,3 до 1% всех новообразований молочной железы [1]. Впервые как новая нозологическая форма листовидная опухоль была выделена в 1838 г. немецким исследователем Мюллером, с подробным ее описанием, и поэтому некоторые авторы данную опухоль называют его именем.

В отечественной литературе первое упоминание о филоидной цистосаркоме молочной железы принадлежит прозектору Одесской городской больницы, доктору медицины Н.А. Строгонову (1887 г.). Листовидная опухоль (phyllodes tumor) – вариант фиброэпителиаль-

ной опухоли, состоящий из эпителиального и соединительнотканного компонентов, с преобладающим развитием последнего. Характерным морфологическим признаком листовидных опухолей молочных желез является гиперцеллюлярность, богатство стромы веретенообразными клетками типа фибробластов. Отсутствие данного патоморфологического признака полностью исключает диагноз листовидной опухоли [2]. Присутствие эпителиального компонента отличает листовидную опухоль от саркомы [3]. Согласно международной гистологической классификации, принятой в 2012 г. рабочей группой в составе Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), листовидные опухоли относятся к фиброэпителиальным опухолям и делятся на три подтипа: доброкачественные, промежуточные и злокачественные. Гистологический тип листовидной опухоли является важным прогностическим фактором: пятилетняя выживаемость при доброкачественных листовид-

ных опухолях по данным M. Reinfuss et. и соавт. составляет 95,7%, пограничных – 73,7%, злокачественных – 66,1% [4], по данным A. Chaney и соавт. (2000 г.), при доброкачественных и пограничных листовидных опухолях – до 91%, при злокачественных – до 82% [5].

В настоящее время точная этиология листовидной опухоли неясна, так же как и ее патогенез. Генетическая предрасположенность к развитию листовидной опухоли в значительной мере не изучена, но в литературе имеются данные о развитии данного заболевания у пациентов с синдромом Ли–Фраумени [6]. Подавляющее большинство случаев возникновения листовидной опухоли приходится на женщин, однако упоминаются и единичные случаи развития данного заболевания у мужчин [7]. Столь редкие случаи листовидных опухолей у мужчин часто связаны с гинекомастией. Листовидная опухоль выявляется у пациентов с большим возрастным диапазоном – от 10 до 70 лет, но пик заболеваемости приходится на пациентов в возрасте от 45 до 49 лет [3].

Клиническая картина практически идентичная во всех случаях. Основной жалобой выступает пальпируемое образование в молочной железе. При осмотре визуальная картина при данном заболевании зависит от длительности анамнеза, объема опухоли, локализации. Чаще всего определяется пальпируемое безболезненное узловое образование плотной консистенции с бугристой поверхностью. Чаще у больных с листовидной опухолью встречаются такие кожные симптомы, как синюшность, истончение кожи над образованием, выраженный венозный рисунок. Они отражают быстрый, экспансивный рост опухоли и нарушение трофики кожи молочной железы, но ни в коем случае не инвазию ее опухолью. Результатом нарастающих трофических изменений кожи является ее изъязвление. Размеры опухолевого узла резко вариабельны. Существующие инструментальные методы исследований не могут достоверно установить диагноз листовидной опухоли молочной железы [2]. На маммографических снимках, как правило, определяется гиперденсное или изоденсное образование различной формы. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) это солидное гипоехогенное образование округлой или дольчатой формы с четкими контурами неоднородной структуры.

Приоритет в лечении листовидных опухолей молочной железы – хирургический. В случае небольших размеров опухоли – широкое иссечение с чистыми краями резекции и отступом от края порядка 1 см, при больших размерах образования – простая мастэктомия. Вероятность локальных рецидивов составляет порядка 20% при положительном крае резекции. Рутинная подмышечная лимфодиссекция не рекомендована. Локальные рецидивы обычно развиваются в период до 2–3 лет. Отдаленные метастазирования почти всегда являются признаком злокачественных листовидных опухолей. Легкие (66%), кости (28%) и мозг (9%) являются наиболее частыми зонами метастазирования [8]. Варианты адъювантного лечения включают в себя в основ-

Рис. 1. Внешний вид пациентки.
Fig. 1. Patient's appearance.



ном лучевую терапию, которая улучшает локальный контроль заболевания. Исследования не доказали преимущества и пользы адъювантной химиотерапии [9].

Описание случая

Пациентка 48 лет впервые обратилась в поликлинику МРНЦ им. А.Ф. Цыба в феврале 2016 г. с жалобами на объемное образование левой молочной железы. Со слов пациентки, образование впервые самостоятельно обнаружила около 6 лет назад, за медицинской помощью не обращалась. С течением времени отмечен рост образования с деформацией контура молочной железы.

При осмотре молочные железы асимметричные, левая увеличена в размерах. Соски и ареолы не изменены, выделений нет. Ткань желез незначительно уплотнена, слева в молочной железе отмечается объемное образование, смещаемое, плотное, безболезненное, кожа над образованием с синюшным оттенком, контур левой молочной железы деформирован. Регионарные лимфатические узлы не увеличены (рис. 1).

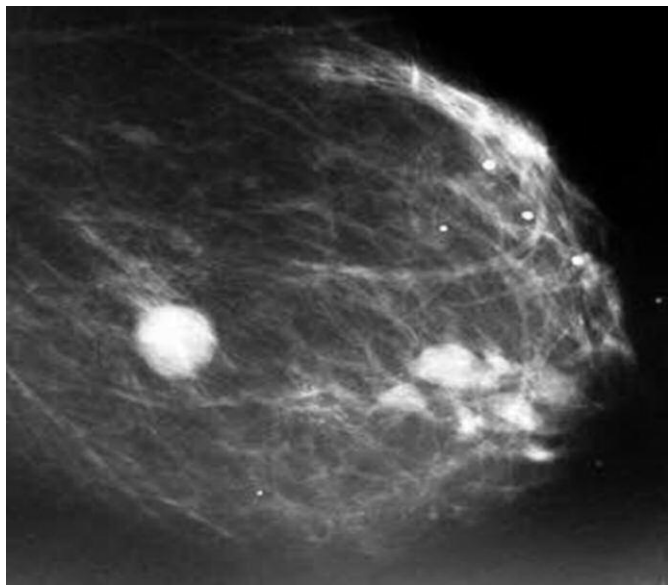
Пациентке выполнена рутинная маммография (рис. 2).

Пациентке в условиях поликлинического отделения МРНЦ им. А.Ф. Цыба была выполнена трепанобиопсия образования левой молочной железы. По результатам планового гистологического биопсийного материала (рис. 3) морфологическая картина соответствует злокачественной листовидной опухоли.

Учитывая клиническую ситуацию, данные инструментального обследования, а также морфологическую структуру опухоли, пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме ампутации молочной железы.

По результатам планового гистологического исследования операционного материала: удаленная молочная железа размерами 27×20×16 см. Сосок не изменен. Железа диффузно уплотнена, с крупнобугристой поверхностью. На разрезе в ткани железы определяется опухолевый узел. Узел четко отграничен, представлен плотной, волокнистой, розовато-белой дольчатой тканью с

Рис. 2. Маммография.
Fig. 2. Mammography.



крупными сероватыми участками отека, кистозными полостями с полиповидными образованиями, представленными аналогичного вида тканью, мелкоочаговыми кровоизлияниями. Микроскопическая картина: листовидная опухоль молочной железы с крупными участками отека, гиалиноза стромы, разрозненными участками клеточного строения стромы с умеренно выраженным полиморфизмом клеток и единичными митозами в редких полях зрения; сосок обычного строения. Картина не противоречит злокачественной листовидной опухоли, минимальное расстояние от края резекции до опухоли превышало 10 мм.

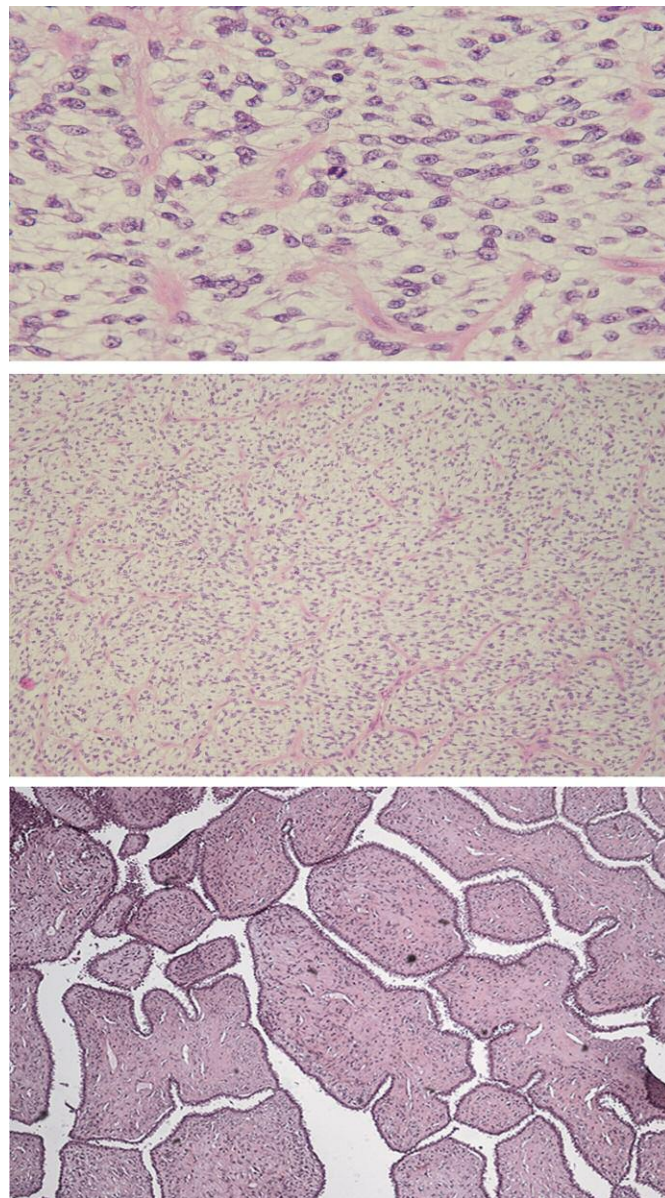
В послеоперационном периоде пациентке с целью снижения вероятности местного рецидива заболевания было предложено проведение послеоперационного курса лучевой терапии, от которого пациентка отказалась. В связи с этим ей было предложено строгое динамическое наблюдение у онколога центра.

Пациентка наблюдается в МРНЦ им А.Ф. Цыба, последнее комплексное обследование прошла в 2022 г. (маммография, УЗИ молочных желез, п/о рубца, малого таза, брюшной полости и почек, скintiография костей скелета, компьютерная томография легких), данных о прогрессировании и местном рецидиве не получено.

Обсуждение

Злокачественные листовидные опухоли составляют до 30% всех листовидных опухолей [10]. В связи с редкой встречаемостью, сложностях в установлении точного клинического диагноза, а также малой когорте проведенных исследований, затрагивающих данную тематику, на сегодняшний день не существует стандарта к диагностике и лечению листовидных опухолей. Отсутствуют также диагностические критерии, характерные для данной патологии. Очень часто листовидные опухоли могут быть ошибочно приняты за фиброаденому [11].

Рис. 3. Морфологическая иллюстрация клинического наблюдения.
Fig. 3. Morphological illustration of the clinical case.



Заключение

Данная статья демонстрирует редкое клиническое наблюдение, когда позднее обращение за медицинской помощью, но своевременно выполненное комплексное обследование, а также точная гистологическая верификация помогли пациентке избавиться от редкой злокачественной опухоли молочной железы, но все же привели к калечащей операции. Стоит отметить, что комплексное обследование, включающее маммографию и УЗИ молочных желез, может использоваться для определения показаний к своевременной морфологической верификации подозрительных образований молочной железы, что, в свою очередь, позволит минимизировать частоту калечащих операций при листовидных опухолях молочной железы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes tumor of the breast: histopathologic features, differential diagnosis, and molecular/ genetic updates. Arch Pathol Lab Med 2016; 140 (7): 665–71.
- Денчик Д.А., Воротников И.К., Быкова А.В., Любченко Л.Н. Листо-видные опухоли молочных желез. Злокачественные опухоли. 2012; 2 (1): 40–3.
- Denchik DA, Vorotnikov IK, Bykova AV, Lyubchenko LN. Leaf-like swellings are devoid of mammary glands. Malignant tumors. 2012; 2 (1): 40–3 (in Russian).
- Liang M, Ramaswamy B, Patterson C et al. Giant breast tumors: Surgical management of phyllodes tumors, potential for reconstructive surgery and a review of literature. World J Surg Oncol 2008; (6): 117.
- Reinfuss M, Mitus J, Duda K et al. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: An analysis of 170 cases. Cancer 1996; (77): 910–6.
- Chaney AW, Pollack A, McNeese MD et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. Cancer 2000; (89): 1502–11.
- Foucar CE, Hardy A, Siziopikou KP et al. A mother and daughter with phyllodes tumors of the breast. Clin Breast Cancer 2012; 12 (5): 373–7.
- Kahan Z, Toszegi AM, Szarvas F et al. Recurrent phyllodes tumor in a man. Path Res Prac 1997; 193 (9): 653–8.
- Tan PH, Thike AA, Tan WJ et al. Phyllodes Tumour Network Singapore. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. J Clin Pathol 2012; 65 (1): 69–76.
- Ruiz-Flores L, Ebuoma LO, Benveniste MF et al. Case report: metastatic phyllodes tumor. Semin Ultrasound CT MR 2018; 39 (1): 122–6.
- Roberts N, Runk DM. Aggressive malignant phyllodes tumor. Int J Surg Case Rep 2015; (8C): 161–5.
- Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Харченко Н.В. и др. Филлоидные опухоли молочных желез. Современное состояние проблемы. Исследования и практика в медицине. 2017; 4 (2): 13–22.
- Zikiryakhodzaev AD, Shirokikh IM, Kharchenko NV et al. Phylloid tumors of the mammary glands. The current state of the problem. Research and practice in medicine. 2017; 4 (2): 13–22 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Литвякова Елена Викторовна – врач отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: el.lit95@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9146-2603

Денисов Максим Сергеевич – науч. сотр. отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: maksim-denisov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3125-7362

Лунькова Мария Николаевна – врач отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: m.evtukhina2010@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9205-0317

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РUDН. E-mail: oncourolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», дир. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РUDН. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Киселева Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. отделением новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: kismarvic@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8464-1726; PИHЦ: 342933

Поступила в редакцию: 12.07.2023

Поступила после рецензирования: 01.08.2023

Принята к публикации: 11.08.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Litvyakova – doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: el.lit95@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9146-2603

Maksim S. Denisov – Res. Officer, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: maksim-denisov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3125-7362

Mariya N. Lun'kova – doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: m.evtukhina2010@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9205-0317

Sergey A. Ivanov – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: oncourolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Andrey D. Kaprin – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Radiology, Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Marina V. Kiseleva – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: kismarvic@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8464-1726; PИHЦ: 342933

Received: 12.07.2023

Revised: 01.08.2023

Accepted: 11.08.2023



Клинический разбор: хирургическое лечение пациентки, больной раком молочной железы

М.С. Денисов¹, Е.В. Литвякова¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн¹⁻³, М.Н. Лунькова¹✉

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

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

✉ m.evtukhina2010@yandex.ru

Аннотация

Заболеваемость раком молочной железы остается на первом месте в общей структуре онкологической заболеваемости женского населения в Российской Федерации. Многие вопросы, касающиеся лечения данной нозологии, остаются открытыми для обсуждения. Хирургическое лечение пациентов с раком молочной железы является основным методом, применяемым на сегодняшний день в составе комплексного лечения. Выбор метода хирургического лечения зависит от распространенности опухолевого процесса, наличия герминогенных мутаций, возраста женщины, сопутствующей патологии, оснащенности медицинского учреждения и наличия обученных кадров.

Ключевые слова: хирургическое лечение, рак молочной железы, аутоотрансплантат, DIEP-лоскут.

Для цитирования: Денисов М.С., Литвякова Е.В., Иванов С.А., Каприн А.Д., Лунькова М.Н. Клинический разбор: хирургическое лечение пациентки, больной раком молочной железы. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 29–32.

DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00327

Case study: surgical treatment of patient with breast cancer

Maksim S. Denisov¹, Elena V. Litvyakova¹, S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin¹⁻³, Mariya N. Lun'kova¹✉

¹ Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;

² National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;

³ Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

✉ m.evtukhina2010@yandex.ru

Abstract

Breast cancer incidence ranks first in the general structure of cancer incidence among women in the Russian Federation. Many issues related to treatment of this medical condition are still open for discussion. Surgical treatment of patients with breast cancer is the main method currently used as part of complex treatment. Selection of surgical treatment method depends on the neoplastic process extension, presence of germline mutations, woman's age, comorbidity, healthcare facility equipment and availability of well-trained personnel.

Key words: surgical treatment, breast cancer, autologous graft, DIEP flap.

For citation: Denisov M.S., Litvyakova E.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Lun'kova M.N. Case study: surgical treatment of patient with breast cancer. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (12): 29–32 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00327

Рак молочной железы (РМЖ) остается первым в структуре онкологической заболеваемости как у женщин в России, так и во всем мире [1]. Развитие скрининговых программ, системных методов лечения позволило добиться выявления большего количества ранних стадий заболевания и хороших показателей общей и безрецидивной выживаемости. Учитывая это, социальная реабилитация женщин после лечения РМЖ стала глубоко изучаемым вопросом. В настоящее время существует множество методик хирургического лечения при РМЖ. Предпочтительно многие хирурги выбирают проведение органосохранных операций на молочной железе, однако провести данный метод лечения возможно не у всех пациенток, особенно при наличии мутаций в генах BRCA 1 и 2. Также после проведения органосохранных операций показано проведение послеоперационного курса лучевой терапии, что может привести к появлению в последующем лучевых повреждений, к плохим косметическим результатам и

увеличению продолжительности лечения. Как оказалось, манифестации РМЖ совпадает с возрастом манифестации сердечно-сосудистой патологии у женщин, для такой категории пациенток лучевая терапия, особенно на оставшуюся ткань левой молочной железы, может привести к серьезным осложнениям. Еще одной группой пациенток, которым невозможно выполнение органосохранных операций, являются пациентки с местно-распространенными формами рака, в таких случаях реконструкция молочной железы проводится отсроченно. На сегодняшний день реконструкция молочной железы делится на два вида: с применением эндопротезов и аутоотрансплантатов и их комбинации [2]. Применение лоскутных методик известно уже более 100 лет, в том числе при хирургии молочной железы [3]. Методика аутологичных лоскутов на перфорантных сосудах зарекомендовала себя при использовании зарубежными коллегами и коллегами из МНИОИ им. П.А. Герцена как надежный метод с хорошим космети-

Рис. 1. КТ-ангиография (а – СКТ ангиография внутригрудных сосудов на стороне операции, б – СКТ ангиография перфоратных сосудов передней стенки живота).

Fig. 1. CT angiography (a – spiral CT angiography of internal mammary vessels on the operated side, b – spiral CT angiography of the perforator vessels of the anterior abdominal wall).



Рис. 2. Фото пациентки до операции.
Fig. 2. Photo of patient before surgery.



Рис. 3. Вид послеоперационной раны на 1-е сутки.
Fig. 3. View of surgical wound on day 1.



ческим эффектом. Однако для его выполнения необходимы обученная операционная бригада, включающая микрососудистого и торакального хирургов, а также

Рис. 4. Вид на 6-е сутки после операции.
Fig. 4. View on day 6 after surgery.



оборудование и инструментарий для проведения микрососудистых операций [4].

Клинический пример

Пациентка А. 45 лет.

Основной диагноз. Рак правой молочной железы cT4N1Mo. Люминальный В тип. Комплексное лечение в 2015 г. (полихимиотерапия: 4 АС+4 доцетаксел уcT2NoMo + радикальная мастэктомия справа уpT2NoMo+ДЛТ на послеоперационный рубец и лимфоколлекторы + гормонотерапия – тамоксифен + золадекс). Отсроченная реконструкция правой молочной железы экспандером 08.2020. Протрузия эндопротеза и удаление эндопротеза 09.2020.

Обратилась в МРНЦ им. А.Ф. Цыба для проведения контрольного обследования и проведения отсроченной реконструкции правой молочной железы в июле 2022 г.

По данным спиральной компьютерной томографии (КТ) брюшной и грудной полостей: данных о прогрессировании заболевания не получено. При проведении КТ-ангиографии: визуализируются внутренние грудные сосуды справа до 1–2 мм, а также перфорантные

Рис. 5. Через 3 мес после операции.

Fig. 5. Three months after surgery.

а

б



ветви глубокой нижней эпигастральной артерии (deep inferior epigastric perforator – DIEP-flap) до 2–3 мм в диаметре (рисунок 1 а и б).

Учитывая отсутствие данных по поводу рецидива заболевания – неудачный эпизод эндопротезирования экспандером-расширителем в анамнезе, – было принято решение о проведении реконструктивно-пластической операции с помощью применения аутологичного лоскута, а именно DIEP.

19.08.2022 совместно с бригадой МНИОИ им. П.А. Герцена проведена отсроченная реконструкция правой молочной железы DIEP-лоскутом, операция длилась 5 ч 40 мин (рис. 3–6).

Заключение

Методика применения аутологичных лоскутов позволяет выполнить реконструктивно-пластическую опера-

цию у группы пациенток с неудачным использованием в анамнезе искусственных эндопротезов, а также для данного метода не является лимитирующим факт проведения ранее лучевой терапии. Однако для получения реализации данного метода необходимы обученная бригада специалистов и специализированное оборудование и инструментарий, а также на этапе обследования – КТ-ангиография с прицельным описанием сосудов, которые планируется использовать для наложения анастомозов.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Information about funding. The study had no financial support.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes tumor of the breast: histopathologic features, differential diagnosis, and molecular/ genetic updates. Arch Pathol Lab Med 2016; 140 (7): 665–71.
- Денчик Д.А., Воротников И.К., Быкова А.В., Любченко Л.Н. Листо-видные опухоли молочных желез. Злокачественные опухоли. 2012; 2 (1): 40–3.
Denchik DA, Vorotnikov IK, Bykova AV, Lyubchenko LN. Leaf-like swellings are devoid of mammary glands. Malignant tumors. 2012; 2 (1): 40–3 (in Russian).
- Liang M, Ramaswamy B, Patterson C et al. Giant breast tumors: Surgical management of phyllodes tumors, potential for reconstructive surgery and a review of literature. World J Surg Oncol 2008; (6): 117.
- Reinfuss M, Mitus J, Duda K et al. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: An analysis of 170 cases. Cancer 1996; (77): 910–6.
- Chaney AW, Pollack A, McNeese MD et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. Cancer 2000; (89): 1502–11.
- Foucar CE, Hardy A, Siziopikou KP et al. A mother and daughter with phyllodes tumors of the breast. Clin Breast Cancer 2012; 12 (5): 373–7.
- Kahan Z, Toszegi AM, Szarvas F et al. Recurrent phyllodes tumor in a man. Path Res Prac 1997; 193 (9): 653–8.
- Tan PH, Thike AA, Tan WJ et al. Phyllodes Tumour Network Singapore. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. J Clin Pathol 2012; 65 (1): 69–76.
- Ruiz-Flores L, Ebuoma LO, Benveniste MF et al. Case report: metastatic phyllodes tumor. Semin Ultrasound CT MR 2018; 39 (1): 122–6.
- Roberts N, Runk DM. Aggressive malignant phyllodes tumor. Int J Surg Case Rep 2015; (8C): 161–5.
- Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Харченко Н.В. и др. Филлоидные опухоли молочных желез. Современное состояние проблемы. Исследования и практика в медицине. 2017; 4 (2): 13–22.
Zikiryakhodzhaev AD, Shirokikh IM, Kharchenko NV et al. Phylloid tumors of the mammary glands. The current state of the problem. Research and practice in medicine. 2017; 4 (2): 13–22 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Денисов Максим Сергеевич – науч. сотр. отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: maksim-denisov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3125-7362

Литвякова Елена Викторовна – врач отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: el.lit95@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9146-2603

Лунькова Мария Николаевна – врач отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: m.evyukhina2010@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9205-0317

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», дир. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Поступила в редакцию: 12.07.2023

Поступила после рецензирования: 28.07.2023

Принята к публикации: 11.08.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Maksim S. Denisov – Res. Officer, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: maksim-denisov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3125-7362

Elena V. Litvyakova – doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: el.lit95@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9146-2603

Mariya N. Lun'kova – doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: m.evyukhina2010@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9205-0317

Sergey A. Ivanov – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Andrey D. Kaprin – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Radiology, Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Received: 12.07.2023

Revised: 28.07.2023

Accepted: 11.08.2023



Использование высокодозной брахитерапии Ir-192 в лечении локализованного рака молочной железы

Е.В. Литвякова¹, Г.Г. Аминов¹, М.С. Денисов¹, С.А. Иванов^{1,3}, А.Д. Каприн²⁻⁴, М.Н. Луныкова¹✉, М.В. Киселева¹

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉ m.evtukhina2010@yandex.ru

Аннотация

Благодаря внедрению новых скрининговых программ, появление новых противоопухолевых препаратов, выявление ранних случаев рака молочной железы в России с каждым годом увеличивается. Наиболее частым видом хирургического лечения у такой категории пациенток является органосохранное лечение, после проведения которого необходима лучевая терапия. Сегодня применяются различные методы терапии, наиболее часто это дистанционная лучевая терапия, однако имеет место быть и брахитерапии молочной железы.

Ключевые слова: начальные стадии рака молочной железы, лучевая терапия, брахитерапия, режимы дозирования, толерантные дозы.
Для цитирования: Литвякова Е.В., Аминов Г.Г., Денисов М.С., Иванов С.А., Каприн А.Д., Луныкова М.Н., Киселева М.В. Использование высокодозной брахитерапии Ir-192 в лечении локализованного рака молочной железы. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 33–40. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00328

The use of high dose rate brachytherapy with Ir 192 in treatment of localized breast cancer

Elena V. Litviakova¹, G.G. Aminov¹, Maksim S. Denisov¹, S.A. Ivanov^{1,3}, A.D. Kaprin²⁻⁴, Mariia N. Lunkova¹✉, Marina V. Kiseleva¹

¹ Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia;

² Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³ National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia;

⁴ Herzen Moscow Research Oncology Institute, Moscow, Russia

✉ m.evtukhina2010@yandex.ru

Abstract

Thanks to the introduction of new screening programs, the emergence rate of novel anticancer drugs and the detection rate of early-stage breast cancer in Russia increase year by year. Organ preservation treatment, after which radiation therapy has to be performed, is the most common type of surgical treatment used in this cohort of patients. Today, various treatment methods are used, the most common is external beam radiation therapy, however, brachytherapy of breast cancer is also used.

Key words: early-stage breast cancer, radiation therapy, brachytherapy, dosage regimens, tolerance doses.

For citation: Litviakova E.V., Aminov G.G., Denisov M.S., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Lunkova M.N. Kiseleva M.V. The use of high dose rate brachytherapy with Ir 192 in treatment of localized breast cancer. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (12): 33–40 (In Russ.).

DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00328

Введение

В России ежегодно отмечается увеличение числа больных раком молочной железы (РМЖ) с ранними стадиями заболевания [1]. Так, в 2007 г. удельный вес пациентов с I–II стадиями РМЖ составил 62,2%, в 2017 г. – 69,9% [2, 3].

Увеличение числа больных с локализованными формами РМЖ в развитых странах привело к росту органосохраняющих операций, что позволило обеспечить улучшение качества жизни этого контингента [4].

Одной из основных проблем органосохраняющего лечения является более высокий риск развития местных рецидивов опухоли по сравнению с радикальной

мастэктомией [5–7]. Поэтому органосохраняющие операции только с последующей дистанционной лучевой терапией (ЛТ) являются стандартным методом лечения раннего РМЖ. Так как рецидивы РМЖ преимущественно диагностируются в области послеоперационного рубца, ограниченное облучение вокруг области лампэктомии намного уменьшает воздействие на нормальные ткани, такие как кожа, сердце, легкие, и лечение может быть завершено за более короткий промежуток времени [8, 9].

С точки зрения современной радиобиологии при ЛТ РМЖ предпочтительно применение режимов гиподозирования и, следовательно, высокодозной

Таблица 1. Высокодозная брахитерапия в монорежиме и с различным количеством фракций
 Table 1. High dose rate brachytherapy used as monotherapy and involving the use of varying number of fractions

	EQD2, Гр ($\alpha/\beta=4$)	BED, Гр ($\alpha/\beta=4$)	Число пациентов	Сроки наблюдения	Токсичность и рецидивы	Безрецидивная выживаемость	Источник
10x3,4 Гр	41,93	62,9	1444	5 лет	2,5% – некроз жировой ткани, 9,6% – инфекция. Отличный косметический эффект был отмечен у 91% пациенток	5-летняя – 96%	ASBS
8x4 Гр	42,67	64	633	5 лет	Эпидермодермит G2 – 0,2%, эпидермодермит G1 – 21%, гематомы G1-2 – 2%, инфекции – 2%	5-летняя – 98,6%	GEC-ESTRO
7x4,3 Гр	41,64	62,46					
7x5,2 Гр	55,81	83,72	258	10 лет	Локальный рецидив – 5,1%, выявлены 2 случая острой токсичности (один случай артериального кровотечения и один случай гематомы после удаления катетеров)	10-летняя – 94,1%	Венгерский национальный институт онкологии
6x6 Гр	60	90	46	В среднем 26 мес	Фиброз G3 – 4%. Реакции токсичности G1-2: дерматит – 2%, фиброз – 11%, некроз жировой ткани – 6%, трещины в ребре – 2%	2-летняя – 100%	Япония
1x16 Гр	53,33	80	48	В среднем 40 (36–42) мес	Гиперпигментация отмечалась у 26,7% пациентов которым проведена брахитерапия.	3-летняя – 97,9%	Франция
1x18 Гр	66	99	20	В среднем 24 (20–40) мес	Острая токсичность – 35%, поздняя токсичность – 10% (некроз жировой ткани и фиброз G2)	2-летняя – 100%	Испания

ной брахитерапии (ВМБТ). Так, соотношение α/β для РМЖ принято считать равным 4 Гр. Для большинства опухолей и тканей, остро реагирующих на ЛТ, это соотношение приближается к 10 Гр.

Опухоли с низким соотношением α/β являются более чувствительными при гипофракционировании, что позволяет считать применение ВМБТ при РМЖ более эффективной методикой по сравнению с традиционными технологиями ЛТ даже с эскалацией дозы, а также с низкодозной брахитерапией.

В отличие от низкодозной брахитерапии данный метод лечения ввиду своих особенностей и преимуществ позволяет проводить лечение практически у всех пациентов с локализованным РМЖ [3]. В современных исследованиях продемонстрированы эквивалентные контрольные показатели местной излеченности и выживаемости при облучении всей железы и при ускоренном частичном облучении (табл. 1) [1, 10, 11].

Также при обобщении результатов 7 исследований сроком наблюдения от 15 до 54 мес (в среднем 34 мес), суммарно включающих 485 женщин, получивших суммарную очаговую дозу (СОД) 38,5 Гр за 10 фракций, до-

стигнут хороший косметический эффект у 81%, а количество местных рецидивов отмечено от 6% до 0, в среднем 1% [4, 12, 13].

Способы ускоренного частичного облучения молочной железы (МЖ) – однофракционная и мультифракционная ВМБТ – существенно сокращают время лечения, воздействуют только на часть ткани МЖ, окружающую область лампэктомии [14]. Брахитерапия может уменьшить воздействие излучения на сердце и легкие по сравнению с облучением всей ткани [15]. Снижение воздействия излучения на окружающую здоровую ткань также уменьшает риск возникновения вторичных радиационно-индуцированных злокачественных новообразований [16, 17].

Сочетание гормонотерапии (ГТ) и ВМБТ Ir-192 с хирургическим лечением является новым эффективным методом лечения раннего РМЖ [16, 18]. Растущее использование ингибиторов ароматазы и их превосходная переносимость по сравнению с химиотерапией доказали их эффективность и безопасность в качестве периоперационной (неoadъювантной) терапии для женщин с гормонозависимым раком в постменопаузе [19].

Преимущества метода:

- возможность проведения лампэктомии с отрицательными хирургическими краями резекции после периперационной ГТ;
- уменьшение объема облучаемых тканей, что приводит к снижению количества лучевых повреждений при высоком уровне локального контроля;
- сокращение сроков госпитализации по сравнению с мультифракционной ВМБТ (экономические преимущества);
- хороший косметический эффект;
- психологический комфорт больных [20].

ЛТ является важным этапом в комбинированном или комплексном лечении более 80% больных люминальным РМЖ [21]. Это обуславливает необходимость поиска новых подходов к лечению таких больных с оптимальным использованием всех возможных компонентов противоопухолевого воздействия, в том числе системной лекарственной терапии [22].

Планирование собственного исследования

В настоящее время возникла необходимость в индивидуализации подходов к лечению локализованного люминального РМЖ, одним из основных моментов которого является разработка щадящих методов лечения. Исходя из этого в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба проводится исследование с использованием модифицированных методик ЛТ в лечении локализованного люминального РМЖ. Впервые на достаточно большом количестве клинических наблюдений, однородных по локализации, распространенности и морфологическому строению опухолей, будут изучены и оценены результаты лечения с применением периперационной ГТ в сочетании с парциальным облучением МЖ. Будут разработаны методики с использованием однофракционной ВМБТ в сочетании с органосохраняющим хирургическим лечением.

Впервые будут применены методики парциального (частичного) облучения МЖ в сочетании с онкопластическими резекциями.

Будет проведен сравнительный анализ динамики опухолевого процесса в ходе лечения, непосредственных и отдаленных результатов лечения.

На основании полученных данных будут разработаны оптимальные принципы планирования лечения больных люминальным локализованным РМЖ с учетом факторов прогноза.

Проведение исследования

Исследование начата и продолжается на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Исследование выполняется в соответствии с подтемой отделения «Разработка и совершенствование лучевых и комбинированных методов лечения рака молочной железы» в рамках темы отдела лучевой терапии «Создание и совершенствование методов лучевой терапии злокачественных новообразований путем оптимизации факторов времени, объема

облучения и использования радиомодификаторов» (№ госрегистрации 01201154444).

Сбор и анализ информации осуществляется на базе отделения новых медицинских технологий МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

Дизайн исследования

Клиническое исследование будет продолжено и осуществлено у женщин, больных РМЖ люминального подтипа, старше 45 лет. Для выполнения поставленных задач будет проведен анализ около 180 больных морфологически верифицированным РМЖ (I–II стадий), получающих лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба (2018–2022 годы).

В соответствии с методиками лечения сформированы две основные клинические группы:

- группа I (n=70) – неoadьювантная ГТ по схеме: эксеместан 25 мг в день в течение 3 мес – с последующей органосохраняющей операцией и мультифракционной ВМБТ в монорежиме.
- группа II (n=2, проводится набор материала) – неoadьювантная ГТ по схеме: эксеместан 25 мг в день в течение 3 мес – с последующей органосохраняющей операцией и однофракционной ВМБТ, разовая очаговая доза (РОД) 16 Гр.

Этапы:

1. Диагностический (амбулаторный).
 2. ГТ (ингибиторами ароматазы) эксеместаном (или летрозолом) в течение 3 мес.
 3. Радикальная резекция (лампэктомия + лимфодиссекция) МЖ с морфологической верификацией диагноза и определением вовлечения в процесс хирургического края опухоли с биопсией сторожевого лимфоузла (ЛУ). Интраоперационная установка катетеров (интродьюсеров) со специальными рентгеноконтрастными маркерами для проведения ВМБТ (Ir-192).
 4. В срок 3–5 сут после операции – выполнение контрольной мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, дозиметрическое планирование на системе Brachyvision.
 5. Проведение ВМБТ (Ir-192) на аппарате однократно РОД и СОД 15,5 Гр или 10 фракций РОД 3,4 Гр, СОД 34 Гр.
- Во всех группах изучены переносимость лечения, лучевые реакции и осложнения, степень регрессии опухоли с оценкой непосредственных и отдаленных результатов лечения. Анализ эффективности, переносимости и сравнение результатов лечения произведены по данным лабораторных, инструментальных и экспериментальных клинических методов обследования с использованием статистической обработки результатов.

Цель работы – повышение эффективности лечения и улучшение качества жизни больных люминальным локализованным РМЖ путем использования модифицированных методик ЛТ и лучевой диагностики.

Основные критерии оценки:

- безрецидивная выживаемость (промежуток времени от начала лечения до наступления рецидива);

- бессобытийная выживаемость (промежуток времени от начала лечения до наступления некоего «отрицательного» события).

Дополнительные критерии оценки:

- общая выживаемость;
- местная излеченность;
- качество жизни;
- токсичность (оценка по шкале NCI-CTC v. 4).

Критерии включения:

1. Письменно оформленное информированное согласие пациентки.
2. Больные морфологически подтвержденным раком I стадии cT1No-1(mi)Mo и cT2NoMo.
3. Женщины в возрасте не моложе 45 лет.
4. Гормонозависимый подтип опухоли (люминальный A и B подтипы).
5. Функциональный статус пациентки по шкале ECOG 0–2.
6. Достаточная функция печени и почек.
7. Достаточная функция сердца, включая фракцию выброса левого желудочка ≥ 55 по данным ультразвукового исследования (УЗИ) сердца или радионуклидной ангиографии.
8. Достаточная функция кроветворения: гемоглобин ≥ 100 г/л; нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9$ /л; тромбоциты $\geq 150 \times 10^9$ /л.

9. Размер опухоли ≤ 25 мм (T1–T2 стадия).

Критерии исключения:

1. Наличие отдаленных метастазов.
2. Высокая пролиферативная активность опухоли (Ki67 > 40%, степень злокачественности > 2).
3. Пациентки с выраженной сопутствующей патологией, не позволяющей провести лечение в соответствии с протоколом.
4. Расширенная дольковая пролиферация.
5. Метастатическое поражение более 1 регионарного ЛУ.
6. Отдаленные метастазы (M1).

7. Мутация генов BRCA1, BRCA2, CHEK.
8. Гормоннезависимые и HER2-позитивные подтипы опухоли.
9. Повышенная чувствительность к компонентам лечения.
10. Наличие расширенного внутрипротокового компонента опухоли (EIC).
11. Нежелание больного участвовать в лечении в рамках протокола.
12. Добровольный выход пациентки из протокола на любом этапе и по любой причине.
13. Некомплаентность (несоблюдение пациенткой рекомендаций врача).
14. Возникновение нежелательных реакций, делающих невозможным дальнейшее участие в протоколе.

Обследование

Диагностический этап (амбулаторный). Общеклинические тесты (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, электрокардиография, эхокардиография, анализы крови на группу с фенотипированием, резус-фактор, реакция Вассермана, анализы на ВИЧ, антитела к вирусному гепатиту В, антитела к вирусу гепатита С), маммография, УЗИ МЖ и зон лимфооттока с биопсией сторожевых лимфатических узлов, УЗИ брюшной полости, УЗИ малого таза, спиральная КТ органов грудной клетки, трепан-биопсия опухоли с гистологическим с иммуногистохимическим исследованием.

Периоперационная ГТ. Ингибиторы ароматазы (эксеместан по 25 мг внутрь ежедневно или летрозол по 2,5 мг внутрь ежедневно) в течение 3 мес. Контроль УЗИ каждый месяц, при увеличении опухоли более 10% от первоначального объема ГТ далее не проводится.

Клиническая оценка эффективности лечения. После 3 мес ГТ выполняются объективный осмотр, общеклинические тесты, маммография (рис. 1), УЗИ, спиральная КТ МЖ и СКТ-разметка опухоли (рис. 2).

Рис. 1. Маммография пациенток до и после проведения гормонотерапии ингибиторами ароматазы.
Fig. 1. Mammography of patients before and after the hormone therapy with aromatase inhibitors.

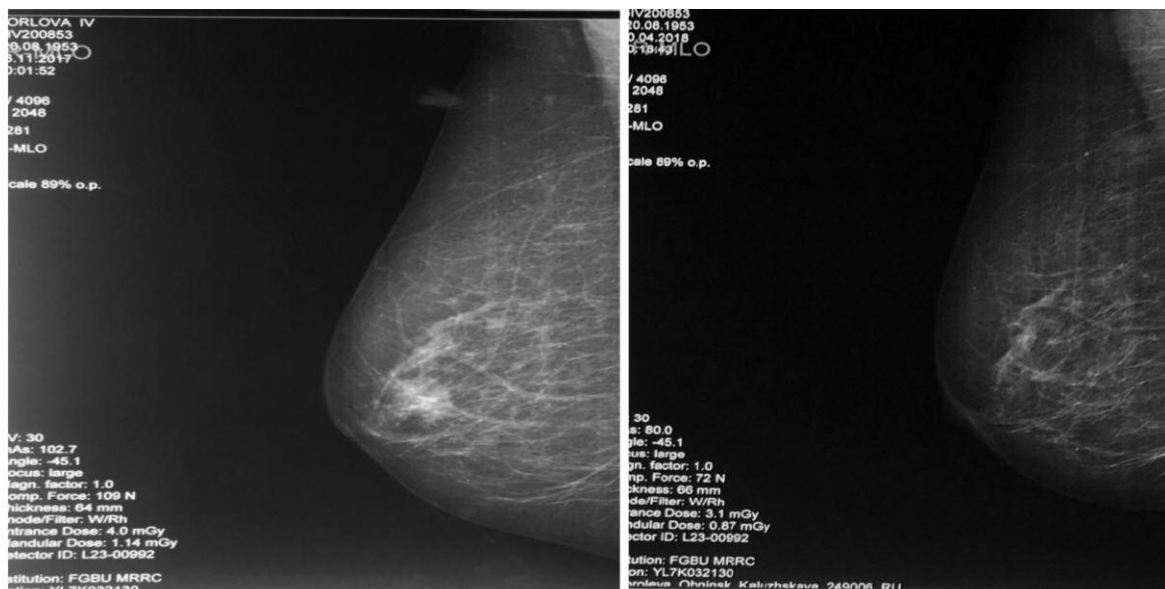
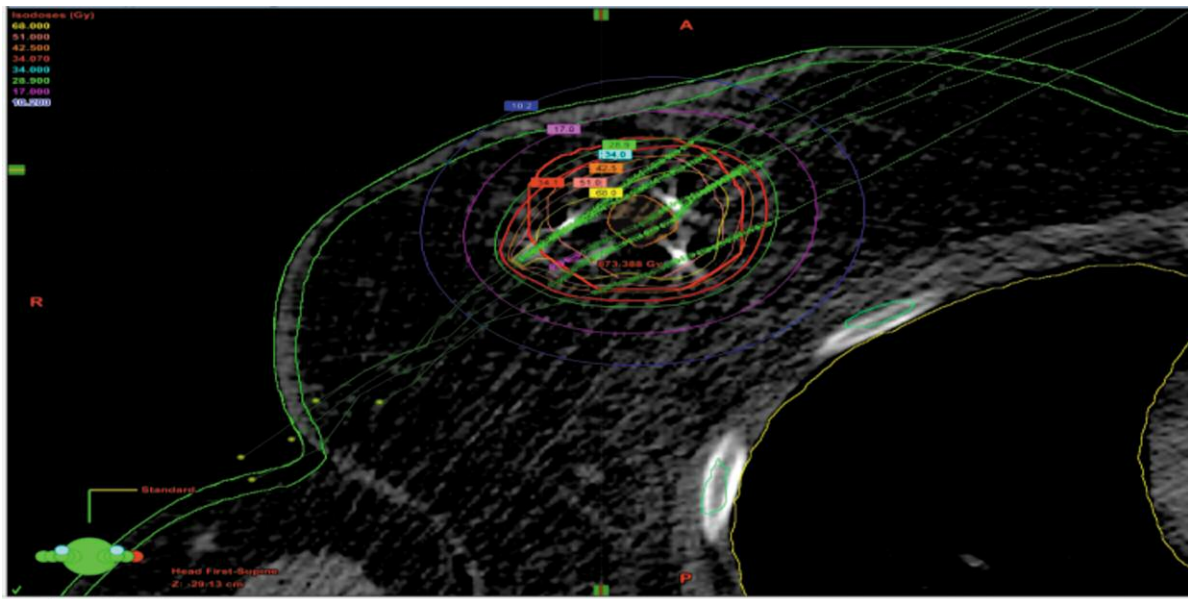


Рис. 2. КТ. Мультипланарные реконструкции.
Fig. 2. CT. Multiplanar reconstruction.



Послеоперационный период. В срок 3–5 сут после операции – выполнение контрольной мультиспиральной КТ органов грудной клетки, дозиметрическое планирование. Морфологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое исследование удаленного препарата с определением степени терапевтического патоморфоза. Непосредственная эффективность ГТ оценивается по степени терапевтического патоморфоза. Исследование удаленных ЛУ.

Значение послеоперационной обработки данных КТ. Мультипланарные реконструкции. Пример на рис. 2.

План лечения

Периоперационный курс ГТ: ингибиторы ароматазы (экземестан или летрозол) в течение 3 мес.

Хирургический этап лечения:

- Радикальная резекция (лампэктомиа + лимфодиссекция). Маркировка ложа резекции.
- Срочное морфологическое исследование с оценкой хирургических краев резекции. В случае положительного края резекции проводится дополнительная резекция положительного края со срочным гистологическим исследованием, при повторном положительном крае резекции проводится радикальная мастэктомия.
- Интраоперационная установка катетеров (интродьюсеров) для проведения ВМБТ Ir-192.
- Биопсия сторожевого ЛУ. Для определения сторожевого ЛУ в МЖ интратуморально вводится радиофармпрепарат. После введения радиофармпрепарата необходимо определить, где находится сторожевой ЛУ. Это делается при помощи гамма-камеры (однофотонная эмиссионная КТ/КТ). Локализация сторожевого ЛУ производится при помощи гамма-зонда через небольшой разрез на коже, к которому

подводится ЛУ. Меченный изотопом ЛУ удаляется и передается на интраоперационное гистологическое исследование. Если в ЛУ не обнаруживаются метастазы, то рану ушивают, а удаленные ЛУ отправляют на плановое гистологическое исследование. При интактных ЛУ или поражении только одного ЛУ без прорастания капсулы после планового гистологического исследования пациентке проводят послеоперационный курс ВМБТ на ложе опухоли МЖ РОД 34 Гр или 16 Гр.

В настоящее время ведутся многоцентровые исследования, которые показывают, что даже если в одном или двух сторожевых ЛУ при РМЖ есть микрометастазы, которые не прорастают в капсулу самого ЛУ, то не обязательно делать расширенную лимфодиссекцию [23, 24]. Данные показывают, что продолжительность жизни у таких пациенток сравнима с продолжительностью жизни пациенток, перенесших лимфодиссекцию, однако качество жизни сохраняется на более высоком уровне [25].

Основная группа А – проведение мультифракционной ВМБТ (Ir-192) на аппарате по схеме: СОД 34 Гр, РОД 3,4 Гр.

Основная группа В – проведение однофракционной ВМБТ (Ir-192) на аппарате «Гаммамед» по схеме РОД 16 Гр.

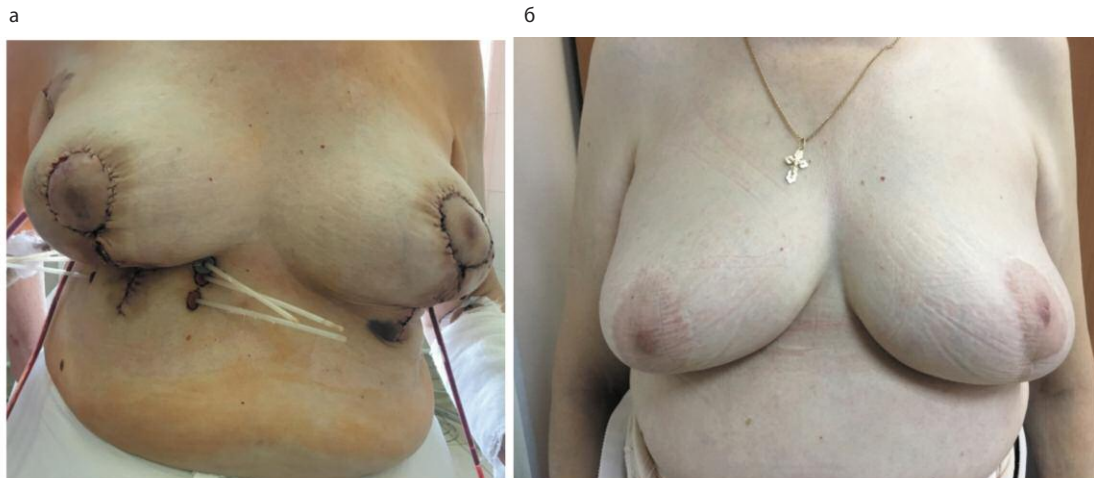
Результаты

С октября 2017 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба начато лечение больных локализованным РМЖ с использованием ВМБТ (Ir-192) в монорежимах.

Семидесяти пациенткам основной группы А с Ia стадией (T1NoMo) было проведено комплексное лечение с использованием мультифракционной ВМБТ.

Люминальный тип А выявлен у 54 (77,1%) пациенток, тип В – у 16 (22,9%) пациенток.

Рис. 3. Пациентка С. (79 лет). Рак правой МЖ T1cN0M0CR сразу после операции и через 24 мес: а – вид после операции; б – вид через 24 мес.
 Fig. 3. Patient S. (79 years). Right-sided T1cN0M0CR breast cancer immediately after surgery and 24 months later: a – view after surgery; b – view after 24 months.



Полная морфологическая регрессия после ГТ наблюдалась у 6 (8,5%) больных. Частичная регрессия опухоли – у 53 (75,7%) пациенток. Рецидивов и метастазов опухоли за период наблюдения не наблюдалось.

Семь (10%) больных имели кожные реакции в виде эритемы 1-й степени выраженности. У 11 (15,7%) пациенток наблюдалась пигментация, отмечен один (1,4%) случай инфицирования. Отмечен фиброз мягких тканей у одной пациентки. Со стороны функции сердца и легких осложнений не было.

У всех пациенток наблюдался хороший косметический результат.

Средний срок пребывания в стационаре – 12 сут.

В данный момент максимальный срок наблюдения за пациентками составляет 36 мес, минимальный – 1 мес.

Методы оценки результатов

Наблюдение за больными проводится в течение 5 лет; в течение этого срока пациентка наблюдается каждые 6 мес. В этот период проводятся исследования, направленные на контроль онкологических результатов: физикальное обследование, УЗИ МЖ и зон лимфатического оттока, УЗИ брюшной полости, сканирование костей, рентгенография легких, электрокардиография, эхокардиография.

Косметический эффект проведенного лечения оценивается по 4-ступенчатой шкале, принятой в Joint Center for Radiation Therapy (Бостон, США):

1. Прекрасный косметический эффект – полная симметричность МЖ, отсутствие поздних лучевых повреждений кожи и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК).
2. Хороший косметический эффект – незначительная

асимметрия МЖ, вызванная послеоперационными рубцовыми изменениями и поздними лучевыми повреждениями кожи и ПЖК 1-й степени (рис. 3).

3. Удовлетворительный косметический эффект – выраженная асимметрия, деформация МЖ, вызванная послеоперационными рубцовыми изменениями и/или поздними лучевыми повреждениями кожи и ПЖК 2-й степени.

4. Плохой косметический эффект – значительная асимметрия и деформация МЖ, вызванная послеоперационными рубцовыми изменениями и поздними лучевыми повреждениями кожи и ПЖК 3–4-й степени.

Заключение

Данная методика позволила сократить время лечения, обеспечить адекватное облучение ложа удаленной опухоли с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей, добиться высокого уровня местной излеченности, снизить риск развития ранних лучевых повреждений, достичь хорошего косметического эффекта.

Полученные к настоящему времени данные подтверждают клиническую эффективность и безопасность применяемой методики, что, в свою очередь, дает основание совершенствовать технологию ВМБТ в нашем центре.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Information about funding. The study had no financial support.

Литература / References

1. Жарова Е.П., Степаненко В.Ф., Киселева М.В. и др. Ин виво дозиметрия люминесцентными микродозиметрами при брахитерапии рака молочной железы источником Ir-192. Радиация и риск. 2020; 29 (2): 67–77.

- [Zharova E.P., Stepanenko V.F. Kiseleva M.V. et al. In vivo dozimetriia liuminestsentnymi mikrodozimetrami pri brakhiterapii raka molochnoi zhelezy istochnikom Ir-192. Radiatsiia i risk. 2020; 29 (2): 67–77 (in Russian).]

2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России 2016 г. Заболеваемость и смертность. М., 2017.
[Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii 2016 g. Zaboлеваemost' i smertnost'. M., 2017 (in Russian).]
3. Каприн А.Д., Бирюков В.А., Карякин О.Б. и др. Применение высоко-мощностной брахитерапии Ir-192 в лечении рака предстательной железы. РМЖ 2017; 8: 492–5.
[Kaprin A.D., Biriukov V.A., Kariakin O.B. et al. Primenenie vysokomoshchnostnoi brakhiterapii Ir-192 v lechenii raka predstatel'noi zhelezy. RMZh 2017; 8: 492–5 (in Russian).]
4. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias J et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376 (9735): 91–102.
5. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (16): 1233–41.
6. Pawlik TM, Buchholz TA, Kuerer HM. The biologic rationale for and emerging role of accelerated partial breast irradiation for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 199 (3): 479–92.
7. Schroen AT, Brenin DR, Kelly MD et al. Impact of patient distance to radiation therapy on mastectomy use in early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23 (28): 7074–80.
8. Garza R, Albuquerque K, Sethi A. Lung and cardiac tissue doses in left breast cancer patients treated with single-source breast brachytherapy compared to external beam tangent fields. *Brachytherapy* 2006; 5 (4): 235–8.
9. Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Sys Rev* 2016.
10. Vicini FA, Baglan KL, Kestin LL et al. Accelerated treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 (7): 1993–2001.
11. Wazer DE, Berle L, Graham R et al. Preliminary results of a phase I/II study of HDR brachytherapy alone for T1/T2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (4): 889–97.
12. King TA, Bolton JS, Kuske RR et al. Long term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for T(is,1,2) breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180 (4): 299–304.
13. Radiation Therapy Oncology Group National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) protocol B-39 and Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 0413. 2005.
14. Arthur DW, Winter K, Kuske RR et al. A Phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: tumor control and survival outcomes of RTOG 95-17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 467–47.
15. Masuda N et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13 (4): 345–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70373-4
16. Latorre JA, Galdós P, Buznego LA et al. Accelerated partial breast irradiation in a single 18 Gy fraction with high-dose-rate brachytherapy: preliminary results. *J Contemp Brachytherapy* 2018; 10 (1): 58–63.
17. Vicini FA, Beitsch PD, Quiet CA et al. Three-year analysis of efficacy, cosmetic, and toxicity by the American Society of Breast Surgeons MammoSite breast brachytherapy registry trial in patients with accelerated partial breast irradiation (APBI). *Cancer* 2008; 112 (4): 758–66.
18. Dickler A, Kirk MC, Coon A et al. A dosimetric comparison of Xofigo Axxent electronic brachytherapy and iridium-192 high-dose-rate brachytherapy in the treatment of endometrial cancer. *Brachytherapy* 2008; 7 (4): 351–4.
19. Seo JH, Kim YH, Kim JS. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63 (2): 261–6. DOI: 10.1007/s00280-008-0735-5
20. Wazer DE, Kaufman S, Cuttino L et al. Accelerated partial breast irradiation: an analysis of variables associated with late toxicity and long-term cosmetic outcome after high-dose-rate interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (2): 489–95.
21. Athas WF, Adams-Cameron M, Hunt WC et al. Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast conserving surgery. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (3): 269–71.
22. Ellis MJ et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype – ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011; 29 (17): 2342–9. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.6950
23. Seung-Gu Yeo, Juree Kim, Geum-Hee Kwak et al. Accelerated partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy for select early-stage breast cancer: local control and toxicity. *Radiation Oncol* 2010; 5 (56).
24. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390 (10099): 1048–60.
25. Vicini FA, Kestin L, Chen P et al. Limited-field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (16): 1205–11.
26. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 (1): 214–23.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Литвякова Елена Викторовна – врач отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: el.lit95@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9146-2603

Аминов Гамзат Гашимович – врач отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: amigo33@yandex.ru; ORCID: 0009-0007-4649-8878

Денисов Максим Сергеевич – науч. сотр. отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: maksim-denisov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3125-7362

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Litvyakova – doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: el.lit95@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9146-2603

Gamzat G. Aminov – Doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: amigo33@yandex.ru; ORCID: 0009-0007-4649-8878

Maksim S. Denisov – Res. Officer, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: maksim-denisov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3125-7362

Sergey A. Ivanov – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», дир. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. онкологии и рентгенорадиологии им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РUDН. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Лунькова Мария Николаевна – врач отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: m.evtukhina2010@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9205-0317

Киселева Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. отделением новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: kismarvic@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8464-1726; РИНЦ: 342933

Поступила в редакцию: 12.07.2023

Поступила после рецензирования: 27.07.2023

Принята к публикации: 03.08.2023

Andrey D. Kaprin – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Radiology, Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Mariya N. Lun'kova – doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: m.evtukhina2010@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9205-0317

Marina V. Kiseleva – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: kismarvic@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8464-1726; РИНЦ: 342933

Received: 12.07.2023

Revised: 27.07.2023

Accepted: 03.08.2023



Паллиативная помощь при местно-распространенном раке молочной железы. Клинический пример

М.Н. Лунькова¹✉, М.С. Денисов¹, Е.В. Литвякова¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн¹⁻³, М.В. Киселева¹

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

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

✉ m.evtukhina2010@yandex.ru

Аннотация

Несмотря на внедрение новых скрининговых программ, появление новых противоопухолевых препаратов, выявление запущенных случаев рака молочной железы в России остается на высоком уровне, лечение таких пациентов требует индивидуального, а порой нестандартного подхода.

Ключевые слова: паллиативная помощь, распадающиеся опухоли, местно-распространенный рак.

Для цитирования: Киселева М.В., Денисов М.С., Литвякова Е.В., Иванов С.А., Каприн А.Д., Лунькова М.Н. Паллиативная помощь при местно-распространенном раке молочной железы. Клинический пример. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 41–45. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00329

Palliative care in locally advanced breast cancer. Clinical case

Marina V. Kiseleva¹✉, Maksim S. Denisov¹, Elena V. Litvyakova¹, S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin¹⁻³, Mariya N. Lun'kova¹

¹ Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;

² National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;

³ Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

✉ m.evtukhina2010@yandex.ru

Abstract

Despite introduction of new screening programs and emergence of novel anticancer drugs, the detection rate of advanced breast cancer in Russia is still high, and treatment of such patients requires tailored and sometimes unconventional approach.

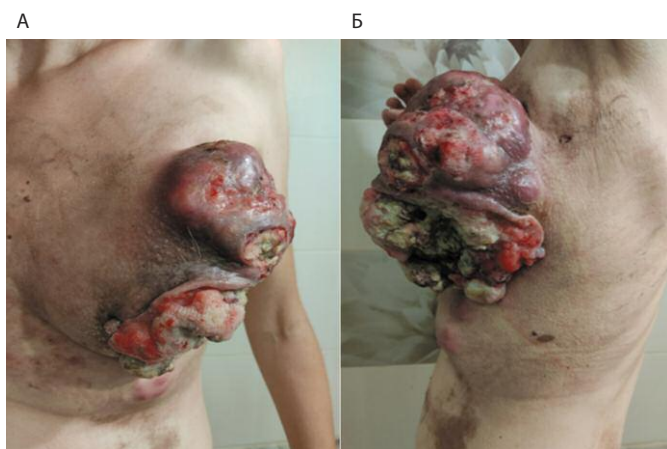
Keywords: palliative care, disintegrating tumors, locally advanced cancer.

For citation: Kiseleva M.V., Denisov M.S., Litvyakova E.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Lun'kova M.N. Palliative care in locally advanced breast cancer. Clinical case. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (12): 41–45 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00329

В 2021 г. в Российской Федерации впервые выявлено более полумиллиона вновь выявленных случаев злокачественных новообразований (в том числе 265 039 и 315 376 у пациентов мужского и женского пола соответственно) [1]. Паллиативная помощь является важным компонентом онкологической помощи во всем мире, для ее реализации необходимо использование междисциплинарного подхода для облегчения страданий путем купирования болевого синдрома и симптомов, вызванных течением самого заболевания и его лечением [2]. Основная цель паллиативной помощи – уменьшить болевой синдром и улучшить качество жизни. Услуги паллиативной помощи существуют примерно в 136 странах мира. Однако степень организации сильно варьирует в зависимости от страны. Около 70% смертей от онкологических заболеваний в мире приходится на страны с низким и средним уровнем дохода. Это в первую очередь связано с поздним обращением граждан, когда радикальное лечение невозможно и, следовательно, крайне необходима паллиативная помощь [2]. Основными проблемами развития паллиативной помощи являются:

недостаточное финансовое обеспечение, нехватка квалифицированных кадров, плохая информированность общественности и пациентов [3]. Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости у женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (39,9%). Среди них рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место, что соответствует 21,7% всех диагностированных новообразований у женщин [1]. Рак является второй ведущей причиной смерти во всем мире. Несмотря на внедрение скрининговых программ, появление новых методов лечения, количество выявленных запущенных стадий остается на высоком уровне – у 20,5% пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций регистрируются запущенные формы заболевания, из них запущенные формы РМЖ составляют 27,1%. В 2–5% случаев запущенных случаев РМЖ – распадающиеся опухоли [1]. Более 90% случаев местно-распространенного РМЖ относится к объемным инвазивным опухолям молочной железы без отдаленных метастазов, не поддаю-

Рис. 1. Распадающаяся опухоль левой молочной железы. А – вид опухоли в прямой проекции; Б – вид опухоли в боковой проекции.
Fig. 1. Disintegrating tumor of the left breast. A – frontal view of the tumor; B – side view of the tumor.



щимся радикальной операции, с метастазами в регионарные лимфатические узлы [4]. Оптимальной паллиативной или поддерживающей терапией при распространенном РМЖ является предоставление комплексной помощи. Необходимо учитывать не только физическое состояние, но и психосоциальные потребности и когнитивное состояние пациентов. Несмотря на то, что процент выявления местно-распространенных форм невелик, лечение таких пациентов требует сложного мультидисциплинарного подхода. Для таких пациентов подбор и реализация персонифицированной паллиативной помощи являются важными на протяжении всего лечения. Пациентки с местно-распространенным РМЖ или неоперабельным локальным рецидивом часто страдают от значительного снижения качества жизни из-за болевого синдрома, связанного с распадом опухоли, кровотечения, изъязвления или зловонных выделений. Данные симптомы могут привести к физическим или психосоциальным последствиям и значительно повлиять на качество жизни пациентов [5].

Паллиативная терапия при распадающихся опухолях молочной железы включает в основном согласно клиническим рекомендациям в РФ и за рубежом хирургическое вмешательство (в объеме санационной мастэктомии) [6], которое чаще всего не может быть выполнено в радикальном объеме, как дополнительные могут быть использованы методы лучевой терапии, регионарной и системной терапии, а также в последнее время возможно применение методов рентгенэндоваскулярной хирургии, таких как эмболизация афферентных сосудов, питающих опухоль, химиоэмболизация и внутриартериальная химиоинфузия. Во многих случаях хирургическое вмешательство и лучевая и системная терапия не могут быть выполнены из-за наличия противопоказаний, таких как анемия тяжелой степени (вследствие кровотечений из распадающейся опухоли), повышения маркеров системной воспалительной реакции как следствия развития геморрагического и септического шока. В таких сложных случаях возможно использование рентгенэндоваскулярных методов [7, 8].

Клинический пример

Пациентка N. 56 лет.

Основной диагноз. [C50] Рак левой молочной железы cT4bN1Mo. III B стадия.

Осложнение основного заболевания: кровотечения из злокачественного новообразования левой молочной железы. Анемия средней степени тяжести.

Сопутствующая патология. Ишемическая болезнь сердца, безболевого форма. Артериальная гипертензия II стадии 2-й степени.

Анамнез заболевания: в течение 3 лет занималась самолечением, за медицинской помощью не обращалась. В декабре 2021 г. была консультирована в МРНЦ в связи с кровотечением из распадающейся опухоли левой молочной железы (рис. 1 а и б).

Данные инструментальных методов исследования

УЗИ молочных желез и регионарных лимфатических узлов: выраженные инфильтративные изменения, кожа утолщена до 8,5 мм. В нижних квадрантах определяется пониженной эхогенности образование, с бугристыми контурами, с инвазией в кожу. Размер образования приблизительно 99×79 мм. В подмышечной области слева определяется лимфатический узел размером 19×8 мм (ТИАБ – клетки аденокарциномы).

Спиральная компьютерная томография (СКТ) грудной клетки с контрастированием: в левой молочной железе, вовлекая в процесс большую грудную мышцу, определяется образование неправильной формы, с неровными, изъязвленными контурами, неоднородной структуры, с наличием участков пониженной плотности (распад?), неравномерно накапливающее рентгеноконтрастное вещество, размером 9×7 см. Данные СКТ представлены на рисунке 2.

В лабораторных исследованиях отмечались лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повы-

Рис. 2. Снимок СКТ грудной клетки на момент обращения.
Fig. 2. Admission spiral chest CT.

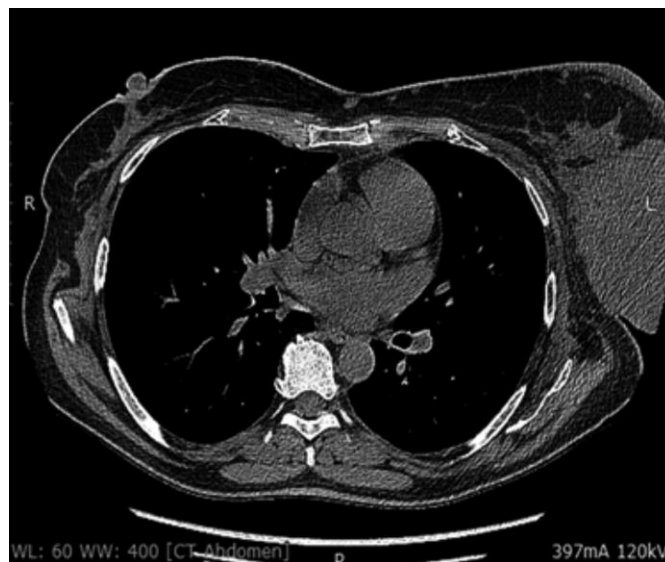
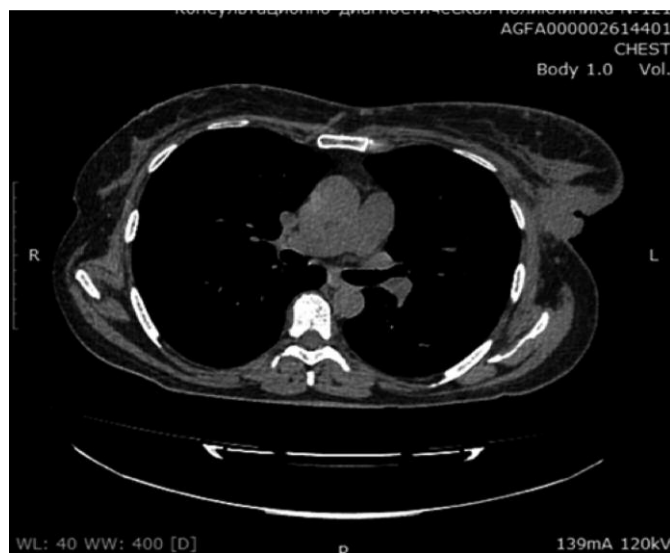


Таблица 1. Результаты общего анализа крови
Table 1. Complete blood count

Параметр	Результат	Референтный интервал	Единицы измерения
Лейкоциты	10,50	4,10–8,80	10 ⁹ /л
Эритроциты	2,61	3,70–4,70	10 ¹² /л
Гемоглобин	71	115–145	г/л
Гематокрит	21,60	36,00–48,00	%
Средний объем эритроцита	82,80	75,00–95,00	фл
Среднее содержание гемоглобина в э/ц	27,20	24,00–33,00	пг
Средняя концентрация гемоглобина в э/ц	329	330–370	г/л
Тромбоциты	306,0	180,0–320,0	10 ⁹ /л
Средний объем тромбоцита	7,10	7,40–12,00	фл

Рис. 3. Снимок СКТ после проведения курсов эмболизации афферентных артерий.

Fig. 3. Spiral CT image obtained after the courses of afferent artery embolization.



шение С-реактивного белка и пресепсина, снижение гемоглобина до 70 г/л (табл. 1).

Учитывая данные инструментальных и лабораторных исследований, от проведения на первом этапе системного и хирургического лечения принято отказаться. Случай пациентки обсуждался на мультидисциплинарном консилиуме в составе хирургов-онкологов, химиотерапевтов, радиологов и рентгенэндоваскулярных хирургов. Принято решение на первом

Рис. 4. Вид опухоли по фоне проведения курсов эмболизации афферентных артерий.

Fig. 4. View of the tumor during the courses of afferent artery embolization.



этапе провести эмболизацию афферентных артерий с целью остановки кровотечения, в последующем с целью нормализации лабораторных показателей проведены гемотранфузия, курсы антибактериальной терапии, после чего стало возможным проведение с минимальными рисками системной химиотерапии, по-

Таблица 2. Результаты лечения пациенток с распадающимися опухолями молочной железы: опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба
Table 2. Treatment outcomes of patients with disintegrating breast tumors: experience of the A. Tsyb Medical Radiological Research Center

Параметры	Число пациентов, (%)	
Стадия	T4N1M0	20 (48,7%)
	T4N2-3M0	15 (36,6%)
	T4N1-3M1	6 (14,7%)
ИГХ	Тройной негативный вариант	25 (61%)
	Люминальный В подтип (HER-2 отрицательный)	11 (26,8%)
	Люминальный В подтип (HER-2 положительный)	5 (12,2%)
Комплексное лечение	Санационная мастэктомия + ПХТ+ лучевая терапия	22 (53,7%)
	Эмболизации/химиоэмболизация + ПХТ+мастэктомия+ ДЛТ	14 (34%)
	Эмболизация+ ПХТ + ДЛТ	5 (12,3%)

ведено 4 курса АС + 4 курса доцетакселом. После реализации курсов полихимиотерапии (ПХТ) проведено контрольное обследование:

СКТ органов грудной полости после неoadъювантной ПХТ: отмечается положительная динамика в виде уменьшения образования левой молочной железы до 5 см, большая грудная мышца интактна (рис. 3).

УЗИ молочных желез и регионарных лимфоузлов: отмечается уменьшение отека кожи, уменьшение образования в левой молочной железе – 55×46 мм (вид пациентки после курсов эмболизации афферентных артерий рис. 4).

После контрольного обследования после проведения химиотерапии 16.06.22 стала возможна радикальная мастэктомия слева.

Гистологическое заключение: инвазивный рост РМЖ неспецифического типа. Опухоль прорастает в кожу с ее изъязвлением. Отмечаются очаги некроза и дистрофических изменений опухолевых клеток – лечебный патоморфоз 2-й степени по Г.А. Лавниковой. В одном из 13 лимфатических узлов – метастаз РМЖ. В последующем реализована дистанционная лучевая терапия – ДЛТ (суммарная очаговая доза 50 Гр) + гормонотерапия ингибиторами ароматазы. В течение 12 мес у пациентки отмечается ремиссия.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба проведено лечение 41 пациентки с местно-распространенным РМЖ (табл. 2). Согласно классификации TNM: у 48,7% пациентки выявлена T4N1M0, у 36,6% – T4N2-3M0, у 14,7% при установке диагноза были выявлены отдаленные метастазы

T4N1-3M1. По иммуногистохимическим (ИГХ) подтипам: у 61% пациенток наиболее неблагоприятный тройной негативный вариант, 26,8% – люминальный В подтип (HER-2-отрицательный), 12,2% – люминальный В подтип (HER-2-положительный). Из них 46,4% получили лечение с применением рентгенэндоваскулярных методов. На общую и безрецидивную выживаемость по сравнению со статистическими данными это не повлияло, по помогло достичь местного контроля за заболеванием и реализовать комплексное лечение в полном объеме.

Заключение

Пациентки с распадающимися опухолями молочной железы, осложненными кровотечением, требуют индивидуального подхода в лечении. Тактика лечения подобных пациентов должна определяться на мультидисциплинарных консилиумах с участием врачей-радиотерапевтов, онкологов, хирургов, химиотерапевтов и специалистов по рентгенэндоваскулярной хирургии. Метод эмболизации артерий молочной железы у пациенток с кровотечениями из распадающихся опухолей молочной железы позволяет в дальнейшем реализовать все этапы комплексного лечения.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Information about funding. The study had no financial support.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. М., 2022. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. The state of oncological care for the population of Russia in 2021, Moscow, 2022 (in Russian).
- Khil L, Heidrich J, Wellmann I et al. Incidence of advanced-stage breast cancer in regular participants of a mammography screening program: a prospective register-based study. BMC Cancer 2020; 20 (1): 174. DOI: 10.1186/s12885-020-6646-5
- Arriagada R, Mouriesse H, Sarrazin D et al. Radiotherapy alone in breast cancer. I. Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: The experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11 (10): 1751–7. DOI: 10.1016/0360-3016(85)90027-6
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016; 66 (1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21332
- Chia D, Tan E, Lu J et al. Clinical outcomes of fungating breast cancer treated with palliative radiotherapy. J Radiat Oncol 2016; 5 (4): 411–6. DOI: 10.1007/s13566-016-0278
- Клинические рекомендации МЗ РФ по лечению рака молочной железы. 2021 г. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation for the treatment of breast cancer. The year is 2021 (in Russian).
- Bufill JA, Grace WR, Neff R. Intra-arterial chemotherapy for palliation of fungating breast cancer. A case report and review of the literature. Am J Clin Oncol 1994; 17 (2): 118–24. DOI: 10.1097/0000421-199404000-00006
- Aditya Sood, Lily N. Dhanali, Kameron S. Rezzadeh, BA et al. Management and Reconstruction in the Breast Cancer Patient With a Fungating T4b Tumor. Published online 2015 Sep 9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лунькова Мария Николаевна – врач отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: m.evtyukhina2010@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9205-0317

Денисов Максим Сергеевич – науч. сотр. отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: maksim-denisov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3125-7362

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mariya N. Lun'kova – doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: m.evtyukhina2010@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9205-0317

Maksim S. Denisov – Res. Officer, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: maksim-denisov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3125-7362

Литвякова Елена Викторовна – врач отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: el.lit95@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9146-2603

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», дир. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Киселева Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: kismarvic@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8464-1726; РИНЦ: 342933

Поступила в редакцию: 12.07.2023

Поступила после рецензирования: 21.07.2023

Принята к публикации: 03.08.2023

Elena V. Litvyakova – doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: el.lit95@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9146-2603

Sergey A. Ivanov – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Andrey D. Kaprin – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Radiology, Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Marina V. Kiseleva – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: kismarvic@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8464-1726; РИНЦ: 342933

Received: 12.07.2023

Revised: 21.07.2023

Accepted: 03.08.2023



Реабилитация больных раком молочной железы после радикального лечения

М.В. Киселева¹, М.С. Денисов¹, М.Н. Лунькова¹, И.А. Жарикова¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн²⁻⁴, Е.В. Литвякова^{1✉}, В.А. Петров^{1,2}

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия;

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉ el.lit95@mail.ru

Аннотация

Рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости, учитывая снижения летальности в течение года с момента верификации диагноза, представляется возможным предположить о эффективности скрининговых программ и комплексного лечения. Однако после проведенного лечения пациенты сталкиваются с рядом проблем, ухудшающих качество их жизни, которые может решить качественно и во времени проведенная медицинская реабилитация. Основываясь на ключевых признаках данный медицинский процесс требуют комплексного медицинского подхода и доступности для всех регионов нашей страны в рамках государственного бюджета.

Ключевые слова: рак молочной железы, реабилитация, комплексное лечение.

Для цитирования: Киселева М.В., Денисов М.С., Лунькова М.Н., Жарикова И.А., Иванов С.А., Каприн А.Д., Литвякова Е.В. Реабилитация больных раком молочной железы после радикального лечения. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 46–50.

DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00330

Rehabilitation of patients with breast cancer after radical treatment

Marina V. Kiseleva¹, Maksim S. Denisov¹, Mariya N. Lun'kova¹, I.A. Zharikova¹, S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin²⁻⁴, Elena V. Litvyakova^{1✉}, Vladimir A. Petrov^{1,2}

¹ Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;

² National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;

³ Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁴ Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

✉ el.lit95@mail.ru

Abstract

Breast cancer ranks first in the structure of cancer incidence. Considering fatality reduction within a year since the moment of the diagnosis verification, it can be assumed that the screening programs and complex treatment are effective. However, after treatment patients face a number of challenges reducing their quality of life, which can be overcome by conducting high-quality medical rehabilitation in a timely manner. Based on the key features, this medical process requires a complex approach and accessibility for all regions of our country within the state budget.

Keywords: breast cancer, rehabilitation, complex treatment.

For citation: Kiseleva M.V., Denisov M.S., Lun'kova M.N., Zharikova I.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Litvyakova E.V., Petrov V.A. Rehabilitation of patients with breast cancer after radical treatment. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (12): 46–50 (In Russ.).

DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00330

Злокачественные новообразования являются одной из самых частых причин заболеваемости и инвалидизации населения, поэтому пристальное внимание уделяется не только скринингу и лечению злокачественных новообразований, но и реабилитации после проведенного лечения. Так как рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости, реабилитация пациентов после проведения специфического лечения РМЖ имеет важное значение. С 2011 г. растет выявляемость заболевания на I–II стадиях, так данный показатель в 2011 г. составил 65%, а в 2021 г. – 72,5%. Стоит учесть, что в сравнении с 2011 г. отмечена тенденция снижения летальности в течение года с момента верификации диагноза, так в 2011 г. данный

показатель составил 8,7% (из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году), а в 2021 г. – 4,8% [1].

Впервые официальное определение понятия «реабилитация» дал Франц Иозеф Раттер фон Бус в 1903 г. в книге «Система общего попечительства над бедными», и оно обозначало «восстановление прав, способностей, доброго имени». Наряду с правовым определением медицинское толкование термин «реабилитация» получил в 1946 г. в Вашингтоне (США) на совещании, посвященном вопросам реабилитации больных туберкулезом. На совещании сущность реабилитации рекомендовалось усматривать «в восстановлении физических и духовных сил пострадавшего, а также его профессиональных навыков» [2].

На сегодняшний день по данным Всемирной организации здравоохранения под реабилитацией принято понимать совокупность мероприятий, призванных обеспечить лицам с нарушениями функций в результате болезней, травм и врожденных дефектов, приспособление к новым условиям жизни в обществе, в котором они живут [3].

При медицинской реабилитации больных РМЖ соблюдаются следующие принципы: раннее начало, непрерывность, преемственность, этапность, мультидисциплинарный подход с участием целого ряда специалистов и использование комплексных индивидуальных программ реабилитационных мероприятий [4].

В Российской Федерации медицинская реабилитация больных с различной патологией осуществляется в зависимости от тяжести состояния пациента в три этапа (приказ Минздрава России №1705н от 29.12.2012 «О порядке организации медицинской реабилитации»).

Стоит учитывать, что реабилитация – это сложный лечебный процесс, требующий мультидисциплинарного подхода и взаимодействия между всеми его участниками. Хирургическое вмешательство, лучевая, гормональная и химиотерапия РМЖ, безусловно, значительно увеличивают продолжительность жизни пациентов, однако стоит учитывать, что данные методы лечения приводят к возникновению серьезных осложнений, влияющих на снижение трудоспособности и изменение социального статуса больных. В связи с этим перед лечащим врачом встают задачи не только по диагностике и дальнейшему лечению злокачественного заболевания, но и по решению вопросов об условиях проведения и объеме реабилитационных мероприятий.

В стационарных условиях медицинская реабилитация онкологических больных проводится при отсутствии общих противопоказаний для госпитализации, в зависимости от вида и степени выраженности осложнений радикального лечения, а также при наличии общих показаний для плановой госпитализации. Объем реабилитационных мероприятий определяется видом и степенью выраженности возникших осложнений, и профилем отделения стационара. Помимо специализированных лечебных мероприятий отделений стационара онкологическим больным возможно дополнительное назначение ряда физиотерапевтических процедур. До недавнего времени традиционно считалось, что онкологические заболевания являются абсолютным противопоказанием для применения физических факторов. Но по мере накопления научных данных по отсутствию отрицательного влияния некоторых физических факторов на течение основного процесса у ряда радикально леченных онкологических больных стало возможным использовать для практического здравоохранения новые виды восстановительной терапии (Клинические рекомендации Минздрава России по лечению РМЖ) [5].

Отеки верхних конечностей после лечения РМЖ

Основным осложнением радикального лечения злокачественных новообразований молочной железы является отек верхней конечности на стороне операции. Лимфатический отек развивается в результате выполнения подмышечной лимфаденэктомии за счет блока лимфатического оттока, что приводит к стагнации лимфы в лимфатических сосудах верхней конечности и процессам облитерации их просвета [6]. Несмотря на применение различных модифицированных видов хирургического лечения, лимфатический отек верхней конечности на стороне операции достигает 30% [7]. Одним из первых звеньев снижения лимфатического отека верхней конечности является применение методики сторожевого лимфатического узла, однако данный метод применим не для всех пациентов.

Международным обществом лимфологов методом выбора в лечении отека верхней конечности любой стадии назван способ сочетанного применения факторов, воздействующих на различные звенья патогенеза лимфедемы:

– Комплексная физическая противоотечная терапия (КФПТ) – complex decongestive therapy (CDT). Этот способ состоит в поэтапном применении ряда консервативных средств на протяжении всей жизни пациента [8–10]. Методы КФПТ подразделяются на активные и пассивные методы уменьшения отека в зависимости от механизма их воздействия на ткани.

Активными методами компрессионной терапии являются мануальный лимфатический дренаж и прерывистая пневматическая компрессия.

Пассивные методы КФПТ – это компрессионный бандаж из различного вида бинтов и медицинские эластично-компрессионные изделия или компрессионный трикотаж.

Комплексная физическая противоотечная терапия состоит из двух этапов.

Первый этап – лечебный, он подразумевает максимальную редукцию отека конечности. Заключается в использовании мануального лимфатического дренажа и прерывистой пневматической компрессии. Обязательно сочетается с наложением компрессионного бандажа. Также не стоит забывать об уходе за кожными покровами и их дезинфекции, лечебной физкультуре и дыхательной гимнастике.

Лечебный этап проводится до максимальной редукции и стабилизации объема конечности.

Второй этап – поддерживающий, он носит пожизненный характер. В него входит ношение компрессионного трикотажа различной степени компрессии, который подбирается по размерам конечности после лечебного этапа. Методы хирургического лечения постмастэктомического отека конечности подразделяются на операции лимфодренирующего и резекционного направления. Все хирургические методы лечения обязательно сочетаются с КФПТ как базовым методом лечения и профилактики рецидива отека. Рекомендуется пациен-

там применение операций аутотрансплантации лимфатических узлов при II стадии постмастэктомического отека конечности. Для аутотрансплантации используются лимфоузлы из латеральной группы паховой области (выше уровня паховой связки), по которым не происходит отток лимфы нижней конечности. Этот метод лечения имеет длительный положительный эффект по купированию инфекционных осложнений, улучшению эластичности кожи. Лимфосцинтиграфия подтвердила включение пересаженных лимфоузлов в ток лимфы верхней конечности [11–13].

Психологические аспекты реабилитации

Одним из основополагающих моментов реабилитации является психологическая помощь пациентам уже на момент постановки диагноза. На психологическом неблагополучии отражаются проблемы физических дефектов и социальной адаптации после проведенного лечения. В связи с этим психологическая реабилитация должна начинаться с момента постановки диагноза и продолжаться до полного принятия пациентом своего заболевания и возможной социальной адаптации. В настоящее время применение реконструктивно-пластических операций у пациенток с РМЖ снижает остроту переживаний, в основном связанных с восприятием себя как женщины, но не освобождает от других психологических проблем, сопутствующих этому заболеванию.

Витальные чрезмерные негативные эмоции вызывают дискомфорт и напряжение. Наиболее распространенными негативными психическими состояниями являются депрессия, тревога и астения [14].

Лечащие врачи должны учитывать, что больным РМЖ необходимо раннее психологическое обследование для выявления уровней симптомов дистресса. Для этого помимо клинической беседы можно рекомендовать использовать госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), разработанную A. Zigmond и R. Snaith в 1983 г. и адаптированную для использования в отечественной клинической практике М.Ю. Дробизевым в 1993 г.

При интерпретации результатов шкалы учитывается суммарный показатель:

- 0–7 баллов – «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);
- 8–10 баллов – «субклинически выраженная тревога/депрессия»;
- 11 баллов и выше – «клинически выраженная тревога и депрессия».

При психологической реабилитации целесообразно использовать комплексный подход, включающий психологическое обследование, психологическое консультирование и психологическую коррекцию (индивидуальную и групповую), при необходимости – консультацию психиатра, а также психологическую помощь семье больной (семейное консультирование) [4].

Учитывая сказанное, стоит заметить, что своевременно начатая реабилитация больных РМЖ позволяет

избежать множества социально-психологических проблем, обусловленных в том числе и развитием физических и функциональных осложнений. Реабилитация должна начинаться с момента постановки диагноза и носить мультидисциплинарный характер, учитывая особенности каждого пациента.

Профилактика остеопороза при РМЖ

Причиной болевого синдрома в костях скелета является не только метастатический процесс, но и развитие остеопороза. Развитие остеопороза связано с метаболическими нарушениями, происходящими на фоне химиотерапии, гормонотерапии, овариальной супрессии. По литературным данным, остеопороз развивается в репродуктивном периоде после комплексного лечения в 69,7% [15]. Изменения в костной ткани при приеме ингибиторов ароматазы – усиление костной резорбции. Чем длительнее прием данных препаратов, тем значительнее изменения в костной ткани. В Клинических рекомендациях Минздрава России 2012 г. по лечению РМЖ рекомендовано пациенткам, получающим гормональную терапию и без метастатического поражения костей скелета, назначать остеомодифицирующую терапию (золедроновой кислотой или деносу-мабом 1 раз в 6 мес), с целью оценки состояния костной ткани 1 раз в год проводить остеоденситометрию.

Эстетическая реабилитация пациенток после лечения РМЖ

Важным компонентом реабилитации женщин после лечения РМЖ является улучшение эстетических эффектов. Проведение хирургического и лучевого методов лечения зачастую приводит к неудовлетворительным эстетическим результатам. Тенденция современной хирургии молочной железы к органосохранному лечению не всегда оправдана у определенной категории пациенток (с небольшим объемом железы, большими размерами опухоли), поэтому проведение реконструктивно-пластических операций является на сегодня неотъемлемой частью реабилитации. Реконструкция молочной железы делится на два вида: с применением эндопротезов, с применением аутотрансплантатов и их комбинации [4]. Применение лоскутных методов известно уже более 100 лет, в том числе в хирургии молочной железы [2]. По мнению зарубежных коллег и коллег из МНИОИ им. П.А. Герцена, методика аутологических лоскутов на перфорантных сосудах зарекомендовала себя как надежный метод с хорошим косметическим эффектом.

Еще одним методом, применяемым в реабилитации пациентов, больных РМЖ, является липофилинг, т.е. аутотрансплантация жировой ткани. Сегодня метод используется как в одновременной, так и отсроченной реконструкции у больных РМЖ.

Показания для липомоделирования у онкологических пациентов:

1. Улучшение косметических результатов после реконструкции груди с использованием эндопротезов.

2. Объемная замена эндопротезов при неудовлетворительных результатах онкопластической реконструкции молочной железы.

3. Коррекция рубцовой деформации.

4. Коррекция дефектов и асимметрии после органосохраняющих операций на молочной железе.

Большой вклад в развитие теории и практики липофилинга внес Gino Rigotti. Он продемонстрировал хорошие результаты при лечении липофилингом радиационных повреждений и язв. Согласно Миланскому консенсусу 2017 г. по выбору методики реконструкции молочной железы было установлено, что липофилинг улучшает качество подкожно-жировой клетчатки перед планируемой лучевой терапией и может быть рекомендован при двухэтапной реконструкции эндопротезами А. В ходе опроса членов Американского общества пластических хирургов выяснилось, что 62% респондентов используют липофилинг при реконструктивных операциях молочных желез. Регенеративный потенциал

стромальной васкулярной фракции жировой ткани как источника прогениторных клеток (для адипоцитов, фибробластов, миофибробластов, эндотелиоцитов) сегодня не вызывает сомнений. На сегодняшний день липофилинг у пациентов, больных РМЖ, применим, однако требует не только выбора методики проведения, но и дательного отбора пациентов с оценкой риска рецидива заболевания.

Заключение

Реабилитация пациентов после комплексного лечения является важным аспектом для качества дальнейшей их жизни. В связи с этим, в современной медицине важны информированность пациентов о данных методиках, а также доступность для всех регионов нашей страны в рамках государственного бюджета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. 2022. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. The state of oncological care for the population of Russia in 2021 2022 (in Russian).
- Нечаев В.С., Магомедова З.А. Медицинская реабилитация: история вопроса и дефиниции. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017; 25 (4): 221–5. Nechaev VS, Magomedova ZA. Medical rehabilitation: the history of the issue and definitions. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2017; 25 (4): 221–5 (in Russian).
- Дмитриев Л.А. Основные направления развития медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения в Российской Федерации. Главный врач. 2014; (4): 8–15. Dmitriev LA. The main directions of development of medical rehabilitation and sanatorium treatment in the Russian Federation. Chief Physician. 2014; (4): 8–15 (in Russian).
- Грушина Т.И. и др. Пособие для врачей о реабилитации больных раком молочной железы. Современная онкология. 2020; 22 (3). Grushina TI et al. A manual for doctors about the rehabilitation of breast cancer patients. Modern oncology. 2020; 22 (3) (in Russian).
- Грушина Т.И. Показания для проведения медицинской реабилитации ряда онкологических больных с осложнениями радикального лечения в условиях многопрофильного стационара. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2015; 92 (3): 57–61. Grushina TI. Indications for medical rehabilitation of a number of cancer patients with complications of radical treatment in a multidisciplinary hospital. Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture. 2015; 92 (3): 57–61 (in Russian).
- Бокерия Л.А. и др. Лимфоотек после мастэктомии. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020. Bokeria LA et al. Lymph oedema after mastectomy. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020 (in Russian).
- Пасов В.В. и др. Лимфосцинтиграфия с ^{99m}Tc-технефитом в комплексную оценку лимфодинамики у больных вторичным лимфостазом верхней конечности. Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям. Материалы XV международной научно-практической конференции имени академика Ю.И. Бородин, 24–25 марта 2023 г. Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2023. Pasov VV et al. Lymphoscintigraphy with ^{99m}Tc-technetium in a comprehensive assessment of lymphodynamics in patients with secondary lymphostasis of the upper limb. Lymphology: from basic research to medical technology. Materials of the XV International Scientific and Practical Conference named after Academician Yu.I. Borodin, March 24–25, 2023 Novosibirsk: CPI NGMU, 2023 (in Russian).
- Suami H. Lymphosome concept: Anatomical study of the lymphatic system. J Surg Oncol 2017; 115 (1): 13–7.
- Scallan JP et al. Lymphatic pumping: mechanics, mechanisms and malfunction. J Physiol 2016; 594 (20): 5749–68.
- Kim SJ, Yi CH, Kwon OY. Effect of complex decongestive therapy on edema and the quality of life in breast cancer patients with unilateral lymphedema. Lymphology 2007; 40 (3): 143–51.
- The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. Lymphology 2013; 46 (1): 1–11.
- Valsamis JB et al. Measurement of lymphedema: pythagoras vs archimedes vs high-tech. Lymphology 2015.
- Liao SF et al. Complex decongestive physiotherapy for patients with chronic cancer-associated lymphedema. J Formos Med Assoc = Taiwan yi zhi. 2004; 103 (5): 344–8.
- Ткаченко Г.А., Чулкова В.А. Социально-психологические проблемы больных после радикального лечения рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2019; 65 (1): 114–20. Tkachenko GA, Chulkova VA. Socio-psychological problems of patients after radical treatment of breast cancer. Questions of oncology. 2019; 65 (1): 114–20 (in Russian).
- Третьякова Н.Ю., Чижиков А.В. Остеопороз и выраженность болевого синдрома у больных раком молочной железы фертильного возраста. Казанский медицинский журнал. 2016; 97 (2). Tretyakova NYu, Chizhikov AV. Osteoporosis and severity of pain syndrome in patients with breast cancer of fertile age. Kazan Medical Journal. 2016; 97 (2) (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Киселева Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: kismarvic@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8464-1726; РИНЦ: 342933

Денисов Максим Сергеевич – науч. сотр. отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: maksim-denisov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3125-7362

Лунькова Мария Николаевна – врач отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: m.evtuykhina2010@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9205-0317

Жарикова Ирина Анатольевна – канд. мед. наук, врач отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: zharia70@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9187-9863

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: oncourolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», дир. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Литвякова Елена Викторовна – врач отд-ния новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: el.lit95@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9146-2603

Петров Владимир Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. научно-образовательного отд. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: vapetrov1959@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8580-933X

Поступила в редакцию: 12.07.2023

Поступила после рецензирования: 28.07.2023

Принята к публикации: 03.08.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Kiseleva – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: kismarvic@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8464-1726; РИНЦ: 342933

Maksim S. Denisov – Res. Officer, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: maksim-denisov@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3125-7362

Mariya N. Lun'kova – doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: m.evtuykhina2010@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9205-0317

Irina A. Zharikova – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: zharia70@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9187-9863

Sergey A. Ivanov – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: oncourolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Andrey D. Kaprin – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Radiology, Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Elena V. Litvyakova – doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: el.lit95@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9146-2603

Vladimir A. Petrov – D. Sci. (Med.), Professor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: vapetrov1959@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8580-933X

Received: 12.07.2023

Revised: 28.07.2023

Accepted: 03.08.2023



Сохранение фертильности у больных раком молочной железы. Обзор литературы

М.В. Киселева¹, М.С. Денисов¹, Е.В. Литвякова¹, С.А. Иванов^{1,3}, А.Д. Каприн²⁻⁴, М.Н. Лунькова¹✉

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия;

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉ m.evtukhina2010@yandex.ru

Аннотация

Онкофертильность – дисциплина о возможности сохранения репродуктивной функции у пациенток со злокачественными опухолями. Эта новая медицинская дисциплина базируется на двух основных принципах – безопасность и эффективность. Рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения репродуктивного периода. В статье описаны методы сохранения фертильности при раке молочной железы и их эффективность.

Ключевые слова: онкофертильность, рак молочной железы, криоконсервация, ооциты, эмбрионы, яичниковая ткань.

Для цитирования: Киселева М.В., Денисов М.С., Литвякова Е.В., Иванов С.А., Каприн А.Д., Лунькова М.Н. Сохранение фертильности у больных раком молочной железы. Обзор литературы. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 51–57.

DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00331

Fertility preservation in patients with breast cancer. Literature review

Marina V. Kiseleva¹, Maksim S. Denisov¹, Elena V. Litviakova¹, S.A. Ivanov^{1,3}, A.D. Kaprin²⁻⁴, Mariia N. Lunkova¹✉

¹ Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;

² National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;

³ Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁴ Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

✉ m.evtukhina2010@yandex.ru

Abstract

Oncofertility is a discipline that studies the possibility of preserving reproductive function in women with malignant tumors. This new medical discipline is based on two main principles of safety and efficacy. Breast cancer ranks first in the structure of cancer incidence among women of child-bearing age. The paper describes the methods to preserve fertility in breast cancer and their efficacy.

Key words: oncofertility, breast cancer, cryopreservation, oocytes, embryos, ovarian tissue.

For citation: Kiseleva M.V., Denisov M.S., Litviakova E.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D., Lunkova M.N. Fertility preservation in patients with breast cancer. Literature review. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (12): 51–57 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00331

Сохранение генетического материала в последние годы стало важным аспектом лечения пациенток репродуктивного возраста с установленным диагнозом злокачественных новообразований (ЗНО) различных локализаций. В 2021 г. в Российской Федерации выявлено впервые в жизни 580 415 случаев ЗНО (265 039 и 315 376 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости у женщин имеют ЗНО органов репродуктивной системы (39,9%). Среди них рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место, что соответствует 21,7% от всех диагностированных новообразований у женщин [1].

По данным мировой статистики, РМЖ так же, как и в РФ, является первым по распространенности онкологическим заболеванием среди женского населения, в 2020 г. в мире было зарегистрировано 2 261 419 (24,5%) новых случаев РМЖ [2]. Хотя заболеваемость РМЖ увеличивается с возрастом, это наиболее часто диагности-

руемое ЗНО у женщин детородного возраста: 10,5% новых случаев диагностируются каждый год у пациенток моложе 45 лет [3].

Лечение РМЖ требует комплексного подхода, включающего в себя комбинацию лучевой, химио- (ХТ), гормонотерапии, хирургического лечения. Отечественный и зарубежный опыт показывает, что многие методы противоопухолевого лечения приводят к развитию гонадной недостаточности. Метаанализ 2018 г., проведенный В. Gerstl и соавт., показал, что у пациенток после лечения РМЖ, получавших системную терапию, вероятность наступления беременности составляет 14%, а частота наступления беременности на 40% ниже, чем частота наступления беременности в общей популяции. Внедрение новых методов скрининга и лечения ЗНО увеличивает выявление ранних стадий заболевания и, как результат, приводит к хорошим результатам лечения, а также высоким показателям общей и безрецидивной выживаемости. В связи с этим увеличивается

категория пациенток, которым для реализации репродуктивной функции необходимо применения методов сохранения фертильности.

По данным Всемирной организации здравоохранения, бесплодием страдают около 17,5% взрослого населения, т.е. примерно каждая шестая женщина в мире. В настоящее время реализация репродуктивной функции современными женщинами отводится на более поздний возраст, так, по данным Росстата средний возраст женщины при рождении ребенка в 2021 г. составил 28 лет и 10 мес, а средний возраст рождения первенца составил 25,9 года. До 25 лет рожают первенца приблизительно 20,3% женщин, от 25 до 29 лет – 22,6%, от 30 до 34 лет – 23,4%, от 35 до 39 – 24%, от 40 лет и старше – 24% [4]. А по данным Института социального анализа и прогнозирования РАНХиГС, средний возраст россиянок на момент рождения первого ребенка в 2017 г. составил 28,5 года [5].

Высокие показатели заболеваемости среди пациенток репродуктивного возраста РМЖ, тенденция к отложенному деторождению формирует категорию пациенток с высоким риском развития гонадной недостаточности. Это приводит к необходимости развития и применения методов сохранения фертильности у пациенток репродуктивного возраста с установленным диагнозом ЗНО, в том числе больных РМЖ.

Всем больным репродуктивного возраста с установленным диагнозом ЗНО рекомендуется консультация репродуктолога до проведения противоопухолевого лечения [6]. Благодаря совместной и слаженной работе междисциплинарной команды – репродуктологов и онкологов – можно решить вопросы персонифицированного подхода к каждой пациентке в индивидуальном порядке: необходимо ли применять методы сохранения фертильности (биострахования) до лечения, какие методы целесообразны, каковы сроки их реализации. Данные вопросы широко обсуждаются как за рубежом, так и в России, однако нет исследований, которые бы включили изучение методик сохранения фертильности и влияния их на онкологические риски.

Основные методы сохранения фертильности при РМЖ:

- применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ);
- криоконсервация зрелых ооцитов, полученных с помощью специальных протоколов стимуляции овуляции или в естественных циклах;
- криоконсервация незрелых ооцитов, полученных в нестимулированном цикле и культивируемых *in vitro*;
- криоконсервация эмбрионов (возможна у пациенток, имеющих партнера);
- криоконсервация и последующая аутопересадка части кортикального слоя яичника, в котором содержатся примордиальные фолликулы.

Применение аГнРГ

В настоящее время единственным фармакологическим средством защиты яичников при ХТ являются

аГнРГ, однако их эффективность остается спорной (Rodriguez-Wallberg и соавт., 2012, Hickman и соавт., 2016, Salama и соавт., 2016, Senra и соавт., 2017). Преимущество использования аГнРГ заключается в том, что он устраняет ежемесячные менструальные кровотечения во время ХТ и, следовательно, может предотвратить метроррагию, вызванную ХТ. аГнРГ связывает рецепторы гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в передней доле гипофиза (Blumenfeld и соавт., 2015, Hickman и соавт. 2016), стимулируя секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона. Длительная активация рецептора приводит к десенсибилизации и подавлению секреции гонадотропинов. Считается, что в яичнике аГнРГ снижает васкуляризацию, тем самым снижая концентрацию химиотерапевтических агентов.

Защитное действие аГнРГ на яичники изучалось в основном у пациенток с лимфомой и РМЖ, положительным по рецепторам эстрогена (Rodriguez-Wallberg и соавт., 2012, Lumachi, 2015). У пациентов с лимфомой Ходжкина отрицательные результаты были зарегистрированы в исследовании после 2-летнего наблюдения (Waxman и соавт., 1987) и в двух исследованиях, проведенных почти три десятилетия спустя (Demeestere и соавт., 2016, Hickman и соавт., 2016). Одно исследование показало, что у пациенток с РМЖ, в частности с эстроген-рецептор-негативным заболеванием на ранней стадии, добавление аГнРГ к ХТ было связано с более высокой частотой наступления беременности (More и соавт., 2015). В большинстве других исследований с аналогичными пациентками сообщалось о сохранении овариального резерва при применении ГнРГ перед проведением полихимиотерапии (Hickman и соавт., 2016), хотя некоторые отмечали, что аГнРГ были неэффективны, если в протокол лечения не был включен тамоксифен (Vitek и соавт., 2014, Kasum и соавт., 2015). В 2013 г. Американское общество репродуктивной медицины рекомендовало (ASRM) использование аГнРГ в сочетании с другими методами сохранения фертильности (Практический комитет ASRM, 2013, Lambertini и соавт., 2016). В метаанализе Senra и соавт. (2017) оценивались 13 рандомизированных контрольных исследований пациенток, получавших лечение от РМЖ (n=1099) или лимфомы (n=109). аГнРГ оказывал значительный защитный эффект против преждевременной недостаточности яичников в группе РМЖ, но не в группе лимфомы. Частота спонтанной беременности после завершения лечения была выше у женщин, получавших аГнРГ в сочетании с ХТ, чем у женщин, получавших только ХТ. Однако для оценки эффективности ГнРГ, учитывая механизм их действия, рекомендовано начать введение аГнРГ на 3–4 нед раньше, чем ПХТ.

Криоконсервация ооцитов и эмбрионов

Первые роды из криоконсервированного ооцита были зарегистрированы в Австралии в 1986 г. (Chen, 1986, Jadoul & Kim, 2012). Однако этот метод не давал оптимальных результатов в течение многих лет (Oktaу

и соавт., 2006, Jadoul и соавт., 2012). Витрификация, внедренная в конце 1990-х годов в Японии и Австралии для замораживания эмбрионов и ооцитов (Mukaida и соавт., 1998, Kuleshova и соавт., 1999, Rienzi и соавт., 2017), была заброшена до начала 2000-х годов, когда исследования с использованием улучшенных протоколов показали высокий процент деторождения – 40% для витрифицированных ооцитов (Cobo и соавт., 2008, Ата и соавт., 2010, Jadoul и соавт., 2012), а частота родов аналогична таковой при беременности из свежзамороженных ооцитов (Grifo и соавт., 2010, Ravone и соавт., 2016). До сих пор использование криоконсервированных ооцитов не было связано с увеличением врожденных пороков развития (Chian и соавт., 2008, Noyes и соавт., 2009, Jadoul и соавт., 2012).

Сегодня криоконсервация эмбрионов является наиболее признанным методом сохранения фертильности и вошла в рутинную клиническую практику в РФ и во всем мире. После сбора ооцитов они могут быть оплодотворены *in vitro* спермой донора или партнера, а эмбрионы подвергнуты криоконсервации. Преимущество этого метода заключается в том, что эмбрионы, как правило, выживают при криоконсервации лучше, чем ооциты. Улучшения в технологии витрификации привели к еще более высокой выживаемости эмбрионов.

В 2012 г. ASRM приняло метод криоконсервации ооцитов как неэкспериментальный [7]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) криоконсервация ооцитов/эмбрионов должна предлагаться в качестве доказавшего эффективность варианта сохранения фертильности [8]. Для стимуляции яичников чаще применяется протокол аГнРГ [8], чем протокол гнРГ, в связи с короткой продолжительностью стимуляции, большим количеством получаемых ооцитов и вследствие того – высокими показателями наступления беременности [9–11]. Согласно международным данным, у молодых пациенток с РМЖ триггер овуляции с использованием аГнРГ дает лучшие результаты, включая большее количество полученных зрелых ооцитов и криоконсервированных эмбрионов, по сравнению с триггером хорионическим гонадотропином человека. Кроме того, систематический анализ показывает, что триггер аГнРГ снижает риск гиперстимуляции яичников [12].

Комбинация летрозола во время стимуляции яичников с гонадотропинами существенно снижает пиковые уровни эстрадиола без сопутствующего негативного влияния на созревание ооцитов, что, вероятно, увеличивает безопасность применения в случаях эстрогенчувствительных видов рака (например, РМЖ и рак эндометрия), но требует более углубленного изучения [13]. Криоконсервация ооцитов и эмбрионов дает возможность предимплантационного генетического тестирования во время процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), что помогает исключить возможность передачи патогенных клинически значимых герминогенных мутаций (таких как BRCA1 и BRCA2) потомству [14–16]. У данной категории пациентов се-

лекция здоровых эмбрионов помогает планировать рождение здорового потомства, однако есть альтернативный метод процедуры ЭКО с использованием донорского ооцита и последующей криоконсервации эмбриона. Этический вопрос селекции эмбрионов остается открытым, поскольку мутации BRCA не являются летальными и их наличие не гарантирует возникновения рака.

В течение последнего десятилетия внедрение созревания *in vitro* (IVM) также увеличило шансы на успешную беременность. Незрелые ооциты могут быть извлечены одновременно со зрелыми ооцитами и впоследствии культивированы *in vitro* в течение 24–48 ч для созревания в ооциты метафазы II, максимально увеличивая количество полученных ооцитов, пригодных для оплодотворения [17, 18]. Процент деторождения при криоконсервации ооцитов/эмбрионов зависит от возраста пациенток и количества криоконсервированных ооцитов/эмбрионов [7]. Сообщается, что частота деторождения после криоконсервации ооцитов колеблется от 32,6% [19] до 42,1% [20]. В расчете на один ооцит коэффициент деторождения составил 8,7% (женщины <30 лет) и 1,1% (женщины 43–44 лет) [21]. Недавние данные показывают, что наличие 10–12 ооцитов приводит к частоте деторождения до 61,9% и 43,4% у пациенток в возрасте до 35 лет и старше 35 лет соответственно [20, 22]. В исследовании, проведенном в Испании в 2018 г., включившем 1073 женщины (1172 цикла стимуляции) с диагнозом РМЖ, которым были проведены стимуляция овуляции и криоконсервация ооцитов, после среднего времени хранения 4,1±0,9 года выживаемость ооцитов составила 81,8%, при переносе среднего числа 1,4±0,1 эмбрионов частота клинической беременности и деторождения составила 41,4% и 31,2% соответственно [20]. С точки зрения криоконсервации эмбрионов показатель живорождения на один перенесенный эмбрион у пациенток с РМЖ сравним с таковым в общей популяции (45,0% против 38,2%) [23].

Криоконсервация яичниковой ткани

Криоконсервация ооцитов и эмбрионов может не подходить для пациенток, которым требуется срочное онкологическое лечение, или для детей в препубертатном периоде [24]. В этих случаях могут быть предложен метод криоконсервации яичниковой ткани (КЯТ).

КЯТ включает удаление ткани яичника и криоконсервацию кортикальных фрагментов, которые затем подвергаются аутотрансплантации для восстановления как эндокринной, так и фертильной функции яичников [25, 26]. КЯТ также могут быть полезным вариантом для пациенток, перенесших ХТ. ХТ больше не является противопоказанием к замораживанию, так как снижение овариального резерва зависит от вида химиотерапевтических агентов и количества проведенных курсов [7].

В 2004 г. было сообщено о первой после КЯТ беременности [27]. В 2014 г. родился первый ребенок в РФ после КЯТ, которая была проведена в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба. На се-

дняшний день родились более 300 детей после проведения данной процедуры. Восстановление эндокринной функции яичников наблюдается более 90% в случаях после трансплантации в течение 4–9 мес [28, 29]. В исследовании 2015 г. итальянских ученых, включившем 111 пациенток в пяти крупных центрах, частота наступления беременности и деторождения после проведения КЯТ при РМЖ составила 29 и 23% соответственно [30]. В 2019 г. шведскими учеными в большом выборочном исследовании сообщалось о проведении КЯТ у 418 детей препубертатного возраста. Однако в этом исследовании не было зарегистрировано ни одной беременности ввиду небольшого срока наблюдения [31]. В 2015 г. сообщалось о первых родах, полученных после КЯТ и трансплантации тканей яичников у пациентки препубертатного возраста [32]. В большом отчете из пяти ведущих европейских центров показатели деторождения составили 30 и 21% соответственно среди тех, кто зачал естественным путем, и тех, кому проведено ЭКО с низкой частотой рецидивов ЗНО [7]. В целом сообщается, что уровень деторождения составляет около 40% среди выживших в возрасте до 36 лет [21]. Следовательно, обновленные руководства ASRM и ESHRE рекомендуют рассматривать КЯТ как неэкспериментальную процедуру, которую следует предлагать определенным категориям пациенток для сохранения фертильности [33, 34]. Результаты анализа данных европейских центров показывают, что шансы на успешную беременность не снижаются, даже если КЯТ назначаются после ХТ [7]. В дополнение к положительным репродуктивным результатам КЯТ также способствует восстановлению эндокринной функции яичников, проявляющейся восстановлением менструальных циклов и улучшением гормонального профиля [35].

КЯТ в настоящее время проводится с помощью обычного медленного замораживания и витрификации [36, 37]. Систематический обзор и метаанализ показывают превосходство витрификации над медленным замораживанием в отношении клинических исходов в выживаемости ооцитов, эмбрионов на стадии дробления и бластоцист [10]. Однако показано, что медленное замораживание более эффективно, чем витрификация при КЯТ. Сообщалось, что КЯТ путем медленного замораживания дает ткани с большим количеством оставшихся премордиальных фолликулов по сравнению с витрификацией [39]. На основании ряда исследований признано, что медленное замораживание лучше сохраняет качество фолликулов в криоконсервированной яичниковой ткани [40–42]. Согласно рекомендациям ESHRE, протокол медленной заморозки следует использовать для КЯТ, поскольку он хорошо зарекомендовал себя [8].

В последние годы наряду с развитием метода IVM в лечении бесплодия несколько научных групп пытались совместить IVM с КЯТ, поскольку незрелые антральные фолликулы не могли выжить после криоконсервации. Соответственно, незрелые ооциты, полученные трансвагинально или извлеченные из ткани яичника *ex vivo*,

могут созревать *in vitro* для получения зрелых ооцитов, готовых к ЭКО, что повышает вероятность наступления беременности [43, 44]. Согласно последним данным, комбинация КЯТ и IVM извлеченных *ex vivo* ооцитов приводит к результату, сравнимому с результатами получения ооцитов после стимуляции яичников до лечения рака в отношении количества зрелых ооцитов и деторождения [44]. Однако есть необходимость в совершенствовании процедуры КЯТ. При криоконсервации происходит значительная потеря фолликулов из-за ишемии после трансплантации ткани яичника, что сокращает срок жизни трансплантата [45, 46]. Сообщается, что около 80% фолликулов яичников теряются во время процедуры КЯТ с последующей трансплантацией [47]. Для усиления неоангиогенеза после трансплантации предлагается использовать несколько агентов во время трансплантации, включая ангиогенные и антиапоптотические факторы, антиоксиданты и стволовые клетки, полученные из жировой ткани [48–51].

Методика криоконсервации ооцитов и эмбрионов при РМЖ нашла широкое применение в современной медицине, а метод КЯТ при данной нозологии не получил распространения, хотя данная процедура имеет свои преимущества: временные рамки проведения методики не требуют задержки противоопухолевого лечения, это единственный метод, применимый у девочек в препубертатном возрасте, а также он позволяет сохранить пул примордиальных фолликулов.

Однако безопасность данной методики еще изучается. Доказано, что при лимфопрлиферативных заболеваниях есть риск ауто трансплантации пораженной опухолевыми клетками ткани яичника, что может привести к рецидиву заболевания. Для удаления опухолевых клеток из яичниковой ткани применяются с хорошим результатом методы фотодинамической терапии [14]. Однако подобных исследований не встречается при РМЖ. В структуре всех злокачественных опухолей яичников метастатические опухоли яичников составляют от 14,7 до 21,1%. Одной из опухолей, наиболее часто метастазирующих в яичники, является РМЖ (15,46%) [52]. При этом при локализации первичной опухоли в молочной железе двустороннее поражение яичников отмечается в 63,3% случаев. Поэтому при проведении КЯТ остается открытым вопрос исключения метастатического поражения. С этой целью применяются рутинные методы морфологического исследования, которые зачастую не дают точной картины при микрометастазах РМЖ в яичник. В литературе встречаются исследования, изучающие выявление метастазов и микрометастазов РМЖ в яичник с применением различных иммуногистохимических маркеров, и исследователями выявлены наиболее чувствительные маркеры (GCDFP-15, E-кадгерин, HER-2neu, маммоглобин, СЕА, ЕМА, ВЕR-EP-4) [53–55].

Мутации BRCA и сохранение фертильности

Как уже давно известно, женщины, несущие мутации BRCA1 и BRCA2, имеют повышенный пожизненный

риск развития РМЖ, контралатерального РМЖ и рака яичников. Проспективное исследование, проведенное американскими исследователями в 2017 г., показало, что пожизненный риск РМЖ составляет около 70% для носителей BRCA1 и BRCA2, а пожизненный риск рака яичников составляет 44% для носителей BRCA1 и 17% – для носителей BRCA2. К 40 годам зарегистрированный кумулятивный риск развития РМЖ составляет 24% для носителей BRCA1 и 13% – для носителей BRCA2, в то время как совокупный риск рака яичников составляет 2% для носителей BRCA1 и 0% – для носителей BRCA2 [53]. Женщинам с мутацией BRCA1/2 рекомендуется пройти двустороннюю сальпингоофорэктомию в возрасте до 35–40 лет после того, как они закончат деторождение, чтобы снизить риск развития рака яичников и РМЖ [54].

По данным, опубликованным в 2018 г. исследователями из США, носительницы мутации BRCA имеют сниженный репродуктивный потенциал, т.е. сниженный овариальный резерв, более низкие уровни антимюллерова гормона, а также более слабый ответ на контролирующую стимуляцию яичников с помощью летрозола [55, 56]. Также у носительниц мутации BRCA1/2 более ранняя естественная менопауза, примерно на 3–4 года раньше, чем у здоровых женщин [57]. Гонадотоксические эффекты ХТ могут быть более выражены у пациенток с РМЖ с мутацией BRCA1/2, так как недостаточная репарация ДНК с помощью гомологичной рекомбинации делает ооциты этих женщин более уязвимыми для гонадотоксической терапии [58]. Принимая во внимание потенциально сниженный овариальный резерв у пациенток с РМЖ с мутациями BRCA1/2, использование протоколов с двойной стимуляцией овуляции может быть полезным [59]. Сохранение фертильности у пациенток с РМЖ с мутацией BRCA1/2 с применением КЯТ не изучено ввиду риска развития рака яичников [60].

Выводы

Остается дискуссионным вопрос безопасности различных методов стимуляции овуляции – известно, что повышенный уровень эндогенного эстрогена в крови связан с повышенным риском РМЖ. Метаанализ, проведенный английскими учеными, включающий более 50 исследований с участием в общей сложности 160 тыс. женщин, продемонстрировал более высокий риск развития РМЖ для женщин, принимающих менопаузальную терапию в течение 5 лет и дольше [61].

По этим причинам существуют некоторые опасения по поводу безопасности использования препаратов для стимуляции овуляции. Применение препаратов, стиму-

лирующих яичники, у пациенток с пониженной фертильностью связано со значительно более высокими уровнями циркулирующих эстрогенов на короткий период в отличие от менопаузальной гормональной терапии, которая применяется длительно, но в малых дозах [61, 62].

В 2015 г. итальянскими учеными проведен систематический обзор и метаанализ когортных исследований, в которых оценивали связь между гормональным лечением бесплодия и риском развития РМЖ. Всего было включено 20 исследований с участием 207 914 женщин, получавших гормональную терапию по поводу бесплодия, и 2347 случаев РМЖ. В целом не было обнаружено повышенного риска при использовании гормональной терапии бесплодия, но была обнаружена значительная гетерогенность между исследованиями. В анализе подгрупп при рассмотрении только семи исследований с процедурой ЭКО не было обнаружено увеличения риска РМЖ. Напротив, умеренно повышенный риск РМЖ наблюдался в трех исследованиях, где женщин лечили без применения протоколов ЭКО. В целом метаанализ не подтвердил гипотезу о том, что гормональное лечение бесплодия связано с повышенным риском РМЖ [63].

В 2014 г. в крупном когортном исследовании в США были получены обнадеживающие результаты о долгосрочных эффектах препаратов, стимулирующих яичники, с кломифеном или гонадотропинами [64]. После медианы наблюдения в 30 лет из 9892 женщин, обследованных на предмет бесплодия, у 749 развился РМЖ. Использование когда-либо цитрата кломифена не было связано с риском. Однако значительно повышенный риск наблюдался у пациенток, получавших как высокую кумулятивную дозу стимулирующих препаратов (≥ 2251 мг), так и несколько циклов ЭКО (≥ 6 циклов). Использование гонадотропинов не было значимо связано с риском развития РМЖ вне зависимости от дозировки, количества циклов или возраста пациенток [64].

Несмотря на эти обнадеживающие результаты, для женщин с бесплодием, в том числе с уже установленным диагнозом РМЖ, необходим индивидуальный подход в проведении стимуляции овуляции и требуются более углубленные исследования безопасности применения различных протоколов стимуляции овуляции.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Information about funding. The study had no financial support.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. М., 2022. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2021 g. M., 2022 (in Russian).]
- The Global Cancer Observatory, March, 2021.
- Trivers KF, Fink AK, Partridge AH et al. Estimates of young breast cancer survivors at risk for infertility in the U.S. *Oncologist* 2014; 19: 814–22.

4. РосИнфоСтат. Режим доступа: <https://rosinfostat.ru> [RosInfoStat. Available at: <https://rosinfostat.ru> (in Russian).]
5. Бурдяк А.А. Текущие тенденции в социальном развитии (по результатам регулярного Мониторинга ИНСАП РАНХиГС). Экономическое развитие России. 2017; 24 (4). [Burdiak A.A. Tekushchie tendentsii v sotsial'nom razvitii (po rezul'tatam reguliarnogo Monitoringa INSAP RANKhiGS). Ekonomicheskoe razvitie Rossii. 2017; 24 (4) (in Russian).]
6. Назаренко Т.А., Ашрафян Л.А., Джанашвили Л.Г., Мартиросян Я.О. Сохранение репродуктивного материала у онкологических больных как медико-социальная и организационная проблема. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020; 9 (1): 60–5. [Nazarenko T.A., Ashrafyan L.A., Dzhanchashvili L.G., Martirosyan Ya.O. Sokhranenie reproduktivnogo materiala u onkologicheskikh bol'nykh kak mediko-sotsial'naiia i organizatsionnaia problema. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena. 2020; 9 (1): 60–5 (in Russian).]
7. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: A guideline. *Fertil Steril* 2013; 99: 37–43.
8. Anderson RA, Amant F, Braat D et al. ESHRE guideline: Female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020; 9 (1): hoaa052.
9. Lee JR, Choi YS, Jee BC et al. Cryopreserved blastocyst transfer: Impact of gonadotropin-releasing hormone agonist versus antagonist in the previous oocyte retrieval cycles. *Fertil Steril* 2007; 88: 1344–9.
10. Eftekhari M, Firouzabadi RD, Karimi H, Rahmani E. Outcome of cryopreserved-thawed embryo transfer in the GnRH agonist versus antagonist protocol. *Iran J Reprod Med* 2012; 10: 297–302.
11. Checa MA, Brassesco M, Sastre M, et al. Random-start GnRH antagonist for emergency fertility preservation: A self-controlled trial. *Int J Womens Health* 2015; 7: 219–25.
12. Marklund A, Eloranta S, Wikander I et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer—a prospective nationwide Swedish multicenter study. *Hum Reprod* 2020.
13. Bonardi B, Massarotti C, Bruzzone M et al. Efficacy and Safety of Controlled Ovarian Stimulation With or Without Letrozole Co-administration for Fertility Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020; 10: 574669.
14. Blakemore JK, Trawick EC, Grifo JA, Goldman KN. Prognostic role of preimplantation genetic testing for aneuploidy in medically indicated fertility preservation. *Fertil Steril* 2020; 113: 408–16.
15. Sciorio R, Anderson RA. Fertility preservation and preimplantation genetic assessment for women with breast cancer. *Cryobiology* 2020; 92: 1–8.
16. Ghunaim S, Ghazeeri G, Khalife D, Azim HAJr. Fertility preservation in patients with BRCA mutation. *Ecamedicalscience* 2020; 14: 1033.
17. Maman E, Meirou D, Brengauz M et al. Luteal phase oocyte retrieval and in vitro maturation is an optional procedure for urgent fertility preservation. *Fertil Steril* 2011; 95: 64–7.
18. Chian RC, Uzelac PS, Nargund G. In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation. *Fertil Steril* 2013; 99: 1173–81.
19. Diaz-García C, Domingo J, García-Velasco JA et al. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: A prospective cohort study. *Fertil Steril* 2018; 109: 478–485.e472.
20. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J et al. Elective and Onco-fertility preservation: Factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod* 2018; 33: 2222–31.
21. Perachino M, Massarotti C, Razeti MG et al. Genderspecific aspects related to type of fertility preservation strategies and access to fertility care. *ESMO Open* 2020; 5: e000771.
22. Cobo A, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A. Oocyte vitrification for fertility preservation for both medical and nonmedical reasons. *Fertil Steril* 2021; 115: 1091–101.
23. Oktay K, Turan V, Bedoschi G et al. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2424–9.
24. Herraiz S, Cervelló I. New insights for fertility preservation by ovarian tissue cryopreservation and transplantation in pediatric cancer patients. *Fertil Steril* 2020; 114: 1191.
25. Corkum KS, Rhee DS, Wafford QE et al. Fertility and hormone preservation and restoration for female children and adolescents receiving gonadotoxic cancer treatments: A systematic review. *J Pediatr Surg* 2019; 54: 2200–9.
26. Wallace WH, Kelsey TW, Anderson RA. Fertility preservation in prepubertal girls with cancer: The role of ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril* 2016; 105: 6–12.
27. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405–10.
28. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG et al. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: An update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35: 561–70.
29. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: A review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013; 99: 1503–13.
30. Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: Time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril* 2015; 104: 1097–8.
31. Poirot C, Brugieres L, Yakouben K, et al. Ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in 418 girls and adolescents up to 15 years of age facing highly gonadotoxic treatment. Twenty years of experience at a single center. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98: 630–7.
32. Demeestere I, Simon P, Dedeken L et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod* 2015; 30: 2107–9.
33. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: A committee opinion. *Fertil Steril* 2019; 112: 1022–33.
34. Martinez F. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: Indications, results and future perspectives. *Hum Reprod* 2017; 32: 1802–11.
35. Sheshpari S, Shahnazi M, Mobarak H et al. Ovarian function and reproductive outcome after ovarian tissue transplantation: A systematic review. *J Transl Med* 2019; 17: 396.
36. Silber S. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: Scientific implications. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 1595–603.
37. Herraiz S, Novella-Maestre E, Rodriguez B et al. Improving ovarian tissue cryopreservation for oncologic patients: Slow freezing versus vitrification, effect of different procedures and devices. *Fertil Steril* 2014; 101: 775–84.
38. Shi Q, Xie Y, Wang Y, Li S. Vitrification versus slow freezing for human ovarian tissue cryopreservation: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 8538.
39. Lee S, Ryu KJ, Kim B et al. Comparison between Slow Freezing and Vitrification for Human Ovarian Tissue Cryopreservation and Xenotransplantation. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 3346.
40. Fabbri R, Vicenti R, Macciocca M et al. Morphological, ultrastructural and functional imaging of frozen/thawed and vitrified/warmed human ovarian tissue retrieved from oncological patients. *Hum Reprod* 2016; 31: 1838–49.
41. Wang TR, Yan J, Lu CL et al. Human single follicle growth in vitro from cryopreserved ovarian tissue after slow freezing or vitrification. *Hum Reprod* 2016; 31: 763–73.
42. Dalman A, Farahani NSDG, Totonchi M et al. Slow freezing versus vitrification technique for human ovarian tissue cryopreservation: an evaluation of histological changes, WNT signaling pathway and apoptotic genes expression. *Cryobiology* 2017; 79: 29–36.
43. Hourvitz A, Yerushalmi GM, Maman E et al. Combination of ovarian tissue harvesting and immature oocyte collection for fertility preservation increases preservation yield. *Reprod Biomed Online* 2015; 31: 497–505.
44. Delattre S, Segers I, Van Moer E et al. Combining fertility preservation procedures to spread the eggs across different baskets: A feasibility study. *Hum Reprod* 2020; 35: 2524–36.
45. Fisch B, Abir R. Female fertility preservation: Past, present and future. *Reproduction* 2018; 156: F11–F27.
46. Vilela JMV, Dolmans MM, Amorim CA. Ovarian tissue transportation: A systematic review. *Reprod Biomed Online* 2021; 42: 351–65.
47. Roness H, Meirou D. FERTILITY PRESERVATION: Follicle reserve loss in ovarian tissue transplantation. *Reproduction* 2019; 158: F35–F44.
48. Gao J, Huang Y, Li M et al. Effect of Local Basic Fibroblast Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor on Subcutaneously Allografted Ovarian Tissue in Ovariectomized Mice. *PLoS ONE* 2015; 10: e0134035.
49. Kang BJ, Wang Y, Zhang L et al. bFGF and VEGF improve the quality of vitrified-thawed human ovarian tissues after xenotransplantation to SCID mice. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 281–9.

50. Mahmoodi M, Mehranjani MS, Shariatzadeh SM, et al. N-acetylcysteine improves function and follicular survival in mice ovarian grafts through inhibition of oxidative stress. *Reprod Biomed Online* 2015; 30: 101–10.
51. Manavella DD, Cacciottola L, Pommé S et al. Two-step transplantation with adipose tissue-derived stem cells increases follicle survival by enhancing vascularization in xenografted frozen-thawed human ovarian tissue. *Hum Reprod* 2018; 33: 1107–16.
52. Таджиров С.Н., Поликарпова С.Б., Кочоян Т.М. и др. Метастазы рака молочной железы в яичники. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017. [Tadzhibov S.N., Polikarpova S.B., Kochoian T.M. i dr. Metastazy raka molochnoi zhelezy v iaichniki. Opuholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy. 2017 (in Russian).]
53. Rodríguez-Iglesias B, Novella-Maestre E, Herraiz S et al. New methods to improve the safety assessment of cryopreserved ovarian tissue for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2015; 104 (6): 1493–502.e1-2.
54. Bockstaele L, Boulenouar S, Van Den Steen G et al. Evaluation of quantitative polymerase chain reaction markers for the detection of breast cancer cells in ovarian tissue stored for fertility preservation. *Fertil Steril* 2015; 104 (2): 410–7.e4.
55. Peters IT, Hilders CG, Sier CF et al. Identification of cell-surface markers for detecting breast cancer cells in ovarian tissue. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294 (2): 385–93. DOI: 10.1007/s00404-016-4036-7
56. Turan V, Bedoschi G, Emirdar V et al. Ovarian stimulation in patients with cancer: impact of letrozole and BRCA mutations on fertility preservation cycle outcomes. *Reprod Sci* 2018; 25 (1): 26–32. DOI: 10.1177/1933719117728800
57. De la Noval BD. Potential implications on female fertility and reproductive lifespan in BRCA germline mutation women. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294 (5): 1099–103. DOI: 10.1007/s00404-016-4187-6.
58. Lambertini M, Goldrat O, Ferreira AR et al. Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients. *Ann Oncol* 2018; 29 (1): 237–43.
59. Lin WT, Beattie M, Chen LM et al. Comparison of age at natural menopause in BRCA1/2 mutation carriers with a non-clinic-based sample of women in northern California. *Cancer* 2013; 119 (9): 1652–9. DOI: 10.1002/cncr.27952
60. Peccatori FA, Mangili G, Bergamini A et al. Fertility preservation in women harboring deleterious BRCA mutations: ready for prime time? *Hum Reprod* 2018; 33 (2): 181–7. DOI: 10.1093/humrep/dex356
61. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative re-analysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350 (9084): 1047–59.
62. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *Am J Epidemiol* 2009; 169 (3): 365–75.
63. Källén B, Finnström O, Lindam A et al. Malignancies among women who gave birth after In vitro fertilization. *Hum Reprod* 2011; 26 (1): 253–8.
64. Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS et al. Long-term relationship of ovulation-stimulating drugs to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2014; 23 (4): 584–93.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Киселева Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. отделением новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: kismarvic@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8464-1726

Денисов Максим Сергеевич – науч. сотр. отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: maksim-denisov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3125-7362

Литвякова Елена Викторовна – врач отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: el.lit95@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9146-2603

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАУ ВО РUDН. E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», дир. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАУ ВО РUDН. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Лунькова Мария Николаевна – врач отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: m.evtukhina2010@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9205-0317

Поступила в редакцию: 12.07.2023

Поступила после рецензирования: 20.07.2023

Принята к публикации: 03.08.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Kiseleva – D. Sci. (Med.), Professor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: kismarvic@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8464-1726

Maksim S. Denisov – Doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: maksim-denisov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3125-7362

Elena V. Litviakova – Doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: el.lit95@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9146-2603

Sergey A. Ivanov – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: oncurolog@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7689-6032

Andrey D. Kaprin – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Radiology, Herzen Moscow Research Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Mariia N. Lunikova – Doctor, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: m.evtukhina2010@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9205-0317

Received: 12.07.2023

Revised: 20.07.2023

Accepted: 03.08.2023



Возможности реконструктивной хирургии при раке молочной железы у пожилых женщин. Клинический случай

Э.К. Сарибекян¹, Е.А. Рассказова¹, У.Х. Хомиди¹, А.Д. Зикиряходжаев¹⁻³✉

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия;

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

✉azziz@mail.ru

Аннотация

В последние годы в связи с развитием техники реконструктивных операций, совершенствованием анестезиологического пособия увеличивается число хирургических вмешательств с реконструктивным компонентом при раке молочной железы у пожилых пациентов. Возраст не является самостоятельным критерием для решения вопроса о целесообразности реконструкции, однако алгоритм выбора варианта реконструкции у данного контингента пациентов имеет существенные особенности.

Ключевые слова: аугментация, маммопластика, рак молочной железы, реконструктивно-пластические операции молочной железы, пожилой возраст.

Для цитирования: Сарибекян Э.К., Рассказова Е.А., Хомиди У.Х., Зикиряходжаев А.Д. Возможности реконструктивной хирургии при раке молочной железы у пожилых женщин. Клинический случай. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 58–61.

DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00332

Reconstructive surgery options for elderly women with breast cancer. Clinical case

Ehrik K. Saribekyan¹, Elena A. Rasskazova¹, Umar Ibn Khomid Khomidi¹, Aziz D. Zikiryakhodzaev¹⁻³✉

¹Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia;

²Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉azziz@mail.ru

Abstract

The number of surgical interventions with a reconstructive component in elderly patients with breast cancer has been increasing over the recent years due to the development of reconstructive surgical techniques and anesthesia care improvement. Age is not an independent criterion allowing one to decide on the reconstruction feasibility, however, the algorithm of reconstructive option selection for this cohort of patients has some essential features.

Key words: augmentation, mammoplasty, breast cancer, reconstructive and plastic surgery of the breast, advanced age.

For citation: Saribekyan E.K., Rasskazova E.A., Khomidi U.Kh., Zikiryakhodzaev A.D. Reconstructive surgery options for elderly women with breast cancer. Clinical case. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (12): 58–61 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00332

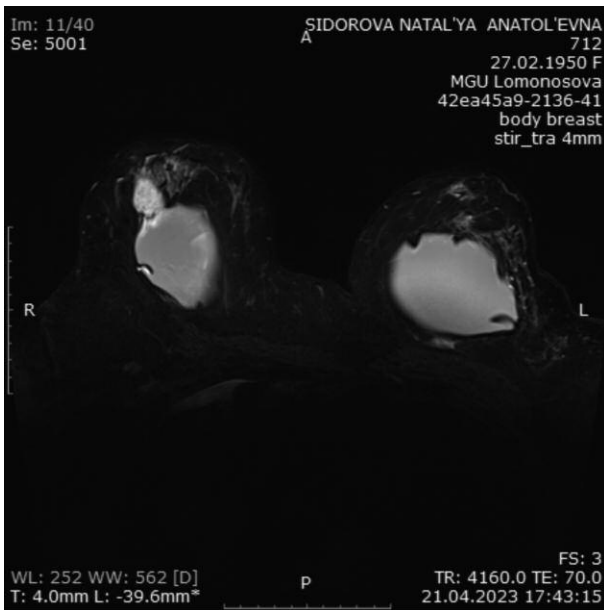
Введение

Хирургическое лечение женщин пожилого возраста, в частности реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы, имеют свои особенности. И хотя возраст сам по себе по имеющимся данным не является противопоказанием к выполнению тех или иных оперативных вмешательств, хирурги с осторожностью относятся к предложению пожилым пациентам возможности реконструкции. Сами пожилые пациенты также с меньшей вероятностью обратятся с просьбой о реконструкции или согласятся на нее. По данным разных авторов, при правильной предоперационной подготовке и оценке физической подготовки пожилые пациенты переносят хирургические вмешательства не хуже молодых, включая большие и длительные реконструкции аутоотканями, в том числе с применением микрохирургии, такие как DIEP и свободные лоскуты

TRAM [1]. Однако существует много факторов, влияющих на выбор объема операции и ограничивающих применение у пожилых больных трудоемких операций, аналогично молодым пациенткам. Это и предполагаемые экономические издержки, и трудозатраты, требующие наличие квалифицированных хирургических бригад, включая микрохирургов, соответствующее оснащение и пр. Вместе с тем, по данным онкологов Великобритании, почти 75% случаев рака диагностируется у пожилых людей старше 65 лет. Учитывая успехи лечения и увеличение продолжительности жизни в послеоперационном периоде, применение реконструктивных операций позволит поддерживать высокое качество жизни в пожилом возрасте [2–4].

В заключение можно отметить, что точных рекомендаций по выполнению реконструктивных операций с учетом возраста пациентов в настоящее время нет. Не-

Рис. 1. Картина магнитно-резонансной томографии молочных желез. Опухоль в нижненаружном квадранте на фоне имплантата.
Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the breast. Tumor in the lower-outer quadrant against the background of implant.



хватка литературы по этой теме и небольшое число информации о безопасности реконструктивной хирургии являются проблемой для хирургов.

Клинический случай. Описание

Наш клинический опыт показал, что у большинства женщин пожилого возраста имеется желание сохранить молочную железу. Однако их требования отличаются от требований молодых женщин. Женщинам старшего возраста часто достаточно самого факта наличия молочной железы. Они менее требовательны к эстетическому результату в отличие от максимализма молодых. Предпочитают варианты одномоментных реконструкций, с минимальными объемами, без необходимости последующих корректирующих операций.

Мы приводим клинический пример. В МНИОИ им. П.А. Герцена обратилась пациентка С.Н.А. 73 лет. В возрасте 43 лет, т.е. 30 лет назад, была выполнена аугментация молочных желез. В апреле месяце 2023 г. пациентка для коррекции избыточной массы тела обратилась в Институт питания, где в процессе обследования выявили опухоль в правой молочной железе.

При обследовании в МНИОИ им. П.А. Герцена установлен диагноз: рак правой молочной железы ПА ст. pT2NoMoG2, люминальный тип В neg2-негативный. Гистологически – муцинозный рак. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 3. Нарушение ритма сердца: редкая наджелудочковая экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия. Нарушение проводимости сердца: синусовая аритмия 2-й степени. Ожирение 2-й степени, индекс массы тела 37.

По данным магнитно-резонансной томографии молочных желез: в нижненаружном квадранте по перед-

Рис. 2. Цифровая маммография: опухоль по передней поверхности имплантата.
Fig. 2. Digital mammography: tumor along the anterior surface of implant.

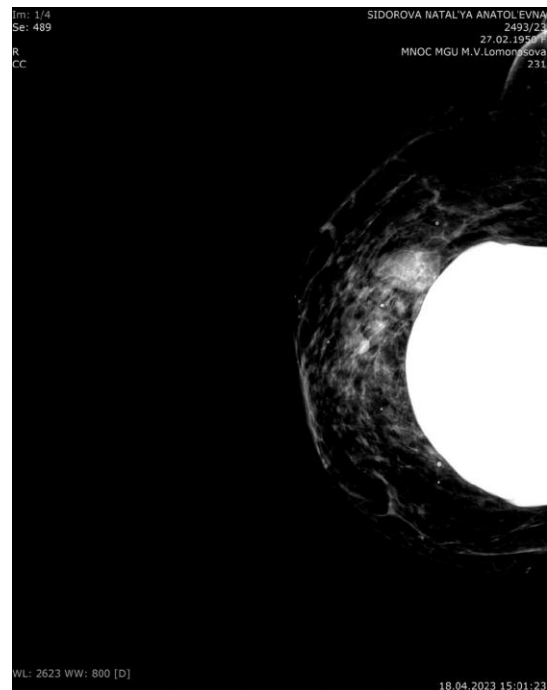
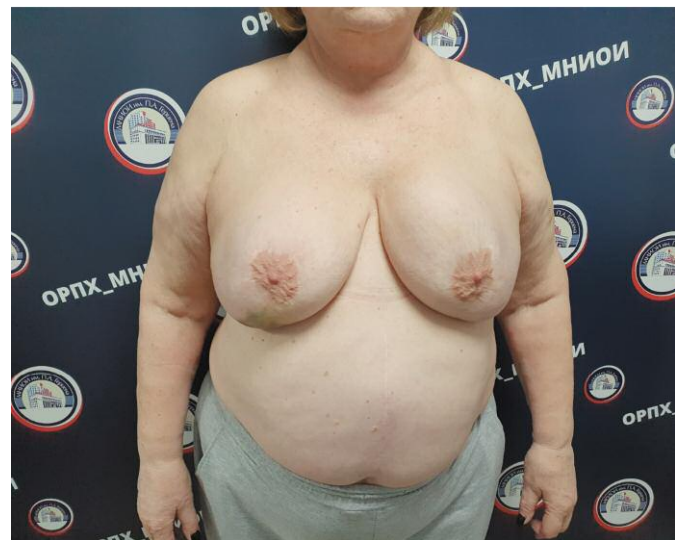


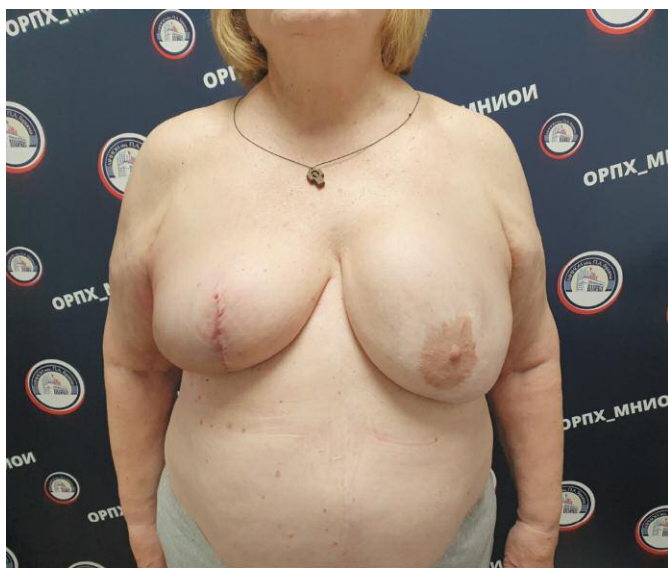
Рис. 3. Вид пациентки при обращении.
Fig. 3. View of patient at admission.



ней поверхности фиброзной капсулы визуализируется образование неправильной формы с неровными краями, гетерогенной плотности, размерами не менее 28×19 мм, гетерогенно накапливающее контрастный препарат с участками контрастирования по III (с эффектом вымывания контрастного препарата) типу кривой интенсивности сигнала и времени (рис. 1).

По данным маммографии: по передней поверхности имплантата в нижненаружном квадранте определяется тень образования неправильной формы с нечеткими контурами размерами не менее 28×22×17 мм; рядом расположено образование аналогичной структуры до

Рис. 4. Вид спустя 2 нед после кожносохранной мастэктомии справа.
Fig. 4. View 2 weeks after the skin sparing mastectomy on the right.



10 мм в диаметре. Множественные кальцинаты доброкачественной природы (рис. 2).

При осмотре и пальпации: состояние после аугментации молочных желез. Имеется птоз 2–3-й степени. Справа, в нижненааружном квадранте, пальпируется опухоль диаметром около 2,5 см, подвижная, плотная. Кожные симптомы отрицательные (рис. 3).

Учитывая прогностически благоприятный молекулярно-генетический тип опухоли и гистологическую форму, первым этапом решено выполнить хирургическое вмешательство. Выполнена кожносохранная мастэктомия с редукцией кожи и удалением сосково-ареолярного комплекса в связи с близким расположением опухоли с реконструкцией эндопротезом фирмы Mentor объемом 585 см³. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Литература / References

- Каприн А.Д., Зирияходжаев А.Д., Masia J. Реконструктивно-пластическая хирургия молочной железы, М., 2022. Kaprin AD, Zikiryakhodzhaev AD, Vasia O. Reconstructive plastic surgery of the breast, Moscow, 2022 (in Russian).
- Walton L, Ommen K, Audisio RA. Breast reconstruction in elderly women breast cancer: a review. *Cancer Treat Rev* 2011; 37 (5): 353–7. Doi: 10.1016/j.ctrv.2011.02.001
- Cortina ChS, Bergom CR, Kijack J et al. Postmastectomy breast reconstruction in women aged 70 and older: An analysis of the National Cancer Database (NCDB). *Surgery* 2021; 170 (1): 30–8. DOI: 10.1016/j.surg.2021.03.033. Epub 2021 Apr 20.
- Sada A, Day CN, Hoskin TL et al. Mastectomy and immediate breast reconstruction in the elderly: Trends and outcomes. *Surgery* 2019; 166 (4): 709–14. DOI: 10.1016/j.surg.2019.05.055. Epub 2019 Aug 5.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сарибекян Эрик Карлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0003-0827-7998

Рассказова Елена Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0003-0307-8252

Хомиди Умар Ибн Хомид – аспирант отд-ния онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Гистологическое исследование №1 07360/23

Макро-плотный опухолевый узел размерами 2,1×2×2 см, с ослизненной поверхностью среза, серо-желтого цвета. Вокруг узла определяются расширенные протоки молочной железы, заполненные плотноватым бело-желтым содержимым диаметром от 0,1 до 1 см. Также на расстоянии 0,2 см медиальнее – тонкостенная, гладкостенная капсула импланта. На остальном протяжении ткань железы представлена дольчатой жировой тканью с широкими белесыми прослойками.

Микроскопическое описание: в ткани молочной железы соответственно описанной макроскопически опухоли определяется инфильтративный рост комбинированного рака, представленный частью инвазивным муцинозным раком типа В, частью солидной папиллярной карциномой *in situ* на отдельных участках с инвазивным компонентом. В «сторожевом» лимфатическом узле метастазов нет, определяются скопления силикона с выраженной воспалительной реакцией со скоплением гигантских многоядерных клеток типа инородных тел.

Консилиум с участием химиотерапевта, радиолога, хирурга рекомендовал проведение гормональной терапии ингибиторами ароматазы до 5 лет.

По снимку видно (рис. 4), что не достигнуто полной симметричности молочных желез. До операции с пациенткой проведена беседа. Отмечено, что симметризацию можно было достичь путем редукции кожного чехла слева и выполнения реконструкции соска справа с последующей татуировкой. Однако пациентка заметила, что для нее очень важен сам факт наличия молочной железы и она не готова к дополнительным вмешательствам и наркозу с целью симметризации.

Информация о финансировании. Финансирование не проводилось.

Information about funding. The study had no financial support.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ehrik K. Saribekyan – Dr. Sci. (Med.), Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center. ORCID: 0000-0003-0827-7998

Elena A. Rasskazova – Cand. Sci. (Med.), Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center. ORCID: 0000-0003-0307-8252

Khomidi Umar Ibn Khomid – Graduate Student, Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center.

Зикирходжаев Азиз Дильшодович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и рентгенорадиологии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН им. им. Патриса Лумумбы», рук. отд-ния онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»; кафедра онкологии и радиотерапии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». E-mail: azziz@mail.ru ORCID: 0000-0001-7141-2502

Поступила в редакцию: 12.07.2023

Поступила после рецензирования: 19.07.2023

Принята к публикации: 03.08.2023

Aziz D. Zikiryakhodzhaev – Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-7141-2502

Received: 12.07.2023

Revised: 19.07.2023

Accepted: 03.08.2023



Практический опыт

Характеристика и управление нежелательными реакциями у пациентов с распространенным раком эндометрия, которые получают комбинацию леватиниб плюс пембролизумаб

Николетта Коломбо^{1,2}, Доменика Лоруссо³, Брэдли Дж. Монк⁴, Брайан Сломовиц⁵, Косеи Хасегава⁶, Ангелика Ногейра-Родригес⁷, Мелисса Зейл⁸, Чиньер Э. Окпара⁹, Джанмария Баррези^{10,#}, Джоди Маккензи¹¹, Вики Мэккер¹²

¹ Кафедра онкогинекологии, Европейский институт онкологии IRCCS, Милан, Италия;

² Кафедра медицины и хирургии, Миланский университет Бикокка, Италия;

³ Отделение онкогинекологии, Фонд Университетской клиники Агостино Джемелли IRCCS и Католического университета Святого Сердца, Рим, Италия;

⁴ Научно-исследовательский институт HonorHealth, Аризонский университет, Крейтонский университет, Феникс, Аризона, США;

⁵ Отделение онкогинекологии, Медицинский центр Маунт-Синай, Майами-Бич, Флорида, США;

⁶ Кафедра онкогинекологии, Международный медицинский центр Медицинского университета Сайтамы, Хитака, Сайтама, Япония;

⁷ Федеральное учреждение образования Минас-Жерайс (UFMG), Бразильская рабочая группа по онкогинекологии (EVA), группа Oncoclínicas, DOM Oncologia, Бразилия;

⁸ Клиническая безопасность и управление рисками при распространенных злокачественных опухолях женской репродуктивной системы, Merck & Co., Inc., Рауэй, Нью-Джерси, США;

⁹ Клинические исследования, Eisai Ltd., Хэтфилд, Великобритания;

¹⁰ Merck & Co., Inc., Швейцария;

¹¹ Рабочая группа по онкологии, Eisai Inc., Натли, Нью-Джерси, США;

¹² Кафедра медицины, Мемориальный онкологический центр имени Слоуна-Кеттеринга; Медицинский центр Вейл Корнелл, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США;

Все соответствующие работы выполнены в бытность сотрудником компании Merck & Co., Inc.

✉ nicoletta.colombo@ieo.it

Аннотация

Актуальность. Применение леватиниба в комбинации с пембролизумабом значительно эффективнее химиотерапии у пациентов с распространенным раком эндометрия, независимо от наличия микросателлитной нестабильности и гистологического подтипа опухоли, при прогрессировании заболевания после терапии препаратами платины, что было продемонстрировано в рамках исследования Study-309/KEYNOTE-775. Профиль безопасности комбинации в целом соответствовал таковому для монотерапии каждым из препаратов или применению комбинации при раке эндометрия и других солидных опухолях. Учитывая сложность ведения пациентов с распространенным раком эндометрия, целями настоящей работы было предоставить характеристику основных нежелательных реакций (НР), развитие которых возможно при использовании комбинации, выполнить обзор стратегий ведения пациентов, предоставить рекомендации по лечению НР, что поможет получить максимальную пользу от противоопухолевого лечения и свести к минимуму число случаев отмены терапии.

Материалы и методы. В ходе исследования Study-309/KEYNOTE-775 пациенты получали леватиниб (20 мг перорально один раз в день) и пембролизумаб (200 мг внутривенно каждые 3 нед) или химиотерапию (доксорубицин или паклитаксел). Описаны частота НР, медиана времени до развития первой НР, изменения дозы и сопутствующая терапия. Основные описанные НР – гипотиреоз, артериальная гипертензия, усталость, диарея, нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата, тошнота, снижение аппетита, рвота, стоматит, снижение массы тела, протеинурия и ладонно-подошвенный синдром.

Результаты. Как и ожидалось, самыми распространенными НР любой степени тяжести были гипотиреоз, артериальная гипертензия, усталость, диарея и нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата. Основными НР 3–4-й степени тяжести, частота которых составила ≥10%, были артериальная гипертензия, усталость и снижение массы тела. Основные НР впервые развивались в течение примерно 3 мес с момента начала терапии. Приведено обсуждение стратегий управления НР в соответствии с инструкциями по применению препаратов и протоколом исследования.

Вывод. Успешные стратегии по управлению НР при применении леватиниба в комбинации с пембролизумабом предполагают обучение пациента и медицинских специалистов, профилактику НР, наблюдение, а также разумное использование возможности модифицировать дозу леватиниба, назначение сопутствующей терапии.

Ключевые слова: нежелательные реакции, леватиниб, пембролизумаб, рак эндометрия.

Для цитирования: Коломбо Н., Лоруссо Д., Монк Б.Дж., Сломовиц Б., Хасегава К., Ногейра-Родригес А., Зейл М., Окпара Ч.Э., Баррези Дж., Маккензи Дж., Мэккер В. Характеристика и управление нежелательными реакциями у пациентов с распространенным раком эндометрия, которые получают комбинацию леватиниб плюс пембролизумаб. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 62–75. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00333

Best practice

Characterization and Management of Adverse Reactions in Patients With Advanced Endometrial Cancer Receiving Lenvatinib Plus Pembrolizumab (Interpretation In Rus.)

Nicoletta Colombo^{1,2}, Domenica Lorusso³, Bradley J. Monk⁴, Brian Slomovitz⁵, Kosei Hasegawa⁶, Angélica Nogueira-Rodrigues⁷, Melissa Zale⁸, Chinyere E. Okpara⁹, Gianmaria Barresi^{10,#}, Jodi McKenzie¹¹, Vicky Makker¹²

¹ Gynecologic Oncology Department, European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy;

² Department of Medicine and Surgery, University of Milan-Bicocca, Italy;

³ Division of Gynecologic Oncology, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS and Catholic University of Sacred Heart, Rome, Italy;

⁴ HonorHealth Research Institute, University of Arizona, Creighton University, Phoenix, AZ, USA;

⁵ Division of Gynecologic Oncology, Mount Sinai Medical Center, Miami Beach, FL, USA;

⁶ Department of Gynecologic Oncology, Saitama Medical University International Medical Center, Hidaka, Saitama, Japan;

⁷ Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Brazilian Group of Gynecologic Oncology (EVA), Grupo Oncoclínicas, DOM Oncologia, Brazil;

⁸ Clinical Safety & Risk Management Late-Stage Oncology – Gynecologic Cancers, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA;

⁹ Clinical Research, Eisai Ltd., Hatfield, UK;

¹⁰ Merck & Co., Inc., Switzerland;

¹¹ Oncology Business Group, Eisai Inc., Nutley, NJ, USA;

¹² Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Weill Cornell Medical Center, New York, NY, USA;

All relevant work was conducted while an employee of Merck & Co., Inc.

✉ nicoletta.colombo@ieo.it

Abstract

Background. Lenvatinib plus pembrolizumab significantly improved efficacy compared with chemotherapy in patients with advanced endometrial cancer (aEC) regardless of microsatellite instability status or histologic subtype, who had disease progression following prior platinum-based therapy, in Study-309/KEYNOTE-775. The safety profile of the combination was generally consistent with that of each monotherapy drug and of the combination in patients with endometrial cancer and other solid tumors. Given the medical complexity of patients with aEC, this paper aims to characterize key adverse reactions (ARs) of the combination treatment and review management strategies, providing a guide for AR management to maximize anticancer benefits and minimize treatment discontinuation.

Materials and methods. In Study-309/KEYNOTE-775, patients received lenvatinib (20 mg orally once daily) plus pembrolizumab (200 mg intravenously every 3 weeks) or chemotherapy (doxorubicin or paclitaxel). The incidence and median time to the first onset of ARs, dose modifications, and concomitant medications are described. Key ARs characterized include hypothyroidism, hypertension, fatigue, diarrhea, musculoskeletal disorders, nausea, decreased appetite, vomiting, stomatitis, weight decreased, proteinuria, and palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome.

Results. As expected, the most common any-grade key ARs included: hypothyroidism, hypertension, fatigue, diarrhea, and musculoskeletal disorders. Grades 3-4 key ARs with incidence $\geq 10\%$ included: hypertension, fatigue, and weight decreased. Key ARs first occurred within approximately 3 months of treatment initiation. AR management strategies consistent with the prescribing information and the study protocol are discussed.

Conclusion. Successful AR management strategies for lenvatinib plus pembrolizumab include education of the patient and entire treatment team, preventative measures and close monitoring, and judicious use of dose modifications and concomitant medications.

Key words: adverse reactions, lenvatinib, pembrolizumab, endometrial cancer.

For citation: Colombo N, Lorusso D, Monk BJ, Slomovitz B, Hasegawa K, Nogueira-Rodrigues A, Zale M, Okpara CE, Barresi G, McKenzie J, Makker V. Characterization and Management of Adverse Reactions in Patients With Advanced Endometrial Cancer Receiving Lenvatinib Plus Pembrolizumab (Interpretation In Rus.). *Clinical Review in General Practice*. 2023; 4 (12): 62–75 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00333

ГРАФИЧЕСКАЯ АННОТАЦИЯ

Характеристика и управление нежелательными реакциями у пациентов с распространенным раком эндометрия, которые получают комбинацию леватиниб плюс пембролизумаб

Колombo Н. и др.

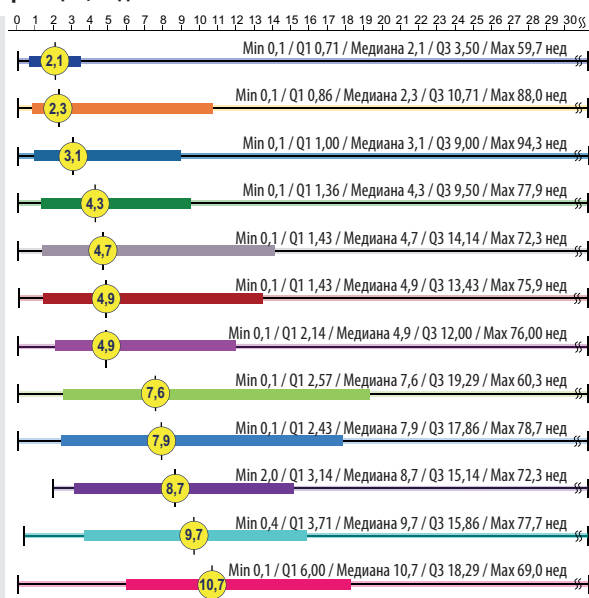
Общие сведения: Исследование Study-309/KEYNOTE-775

Применение леватиниба в комбинации с пембролизумабом продемонстрировало значимо более высокую эффективность по сравнению с химиотерапией у пациенток с распространенным раком эндометрия, ранее уже получавших лекарственное лечение, а также общее совпадение профилей безопасности для каждого из препаратов в отдельности и для комбинированного режима у пациентов с солидными опухолями.

Нежелательная реакция (% реакций любой степени тяжести, % реакций 3–4-й степени)



Медиана времени до развития первой нежелательной реакции, нед



^a Нежелательные явления, зафиксированные в различных условиях, но представляющие собой одно и то же, объединены в одну нежелательную реакцию Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Min – минимум, Max – максимум, Q – квартиль.

Управление нежелательными реакциями

Успешные стратегии управления нежелательными реакциями (НР) на ленватиниб в комбинации с пембролизумабом предполагают информирование пациента и команды медиков о профилактических мерах, необходимости пристального наблюдения, разумном изменении дозы и использовании сопутствующих препаратов.

Практическое значение

Применение ленватиниба в комбинации с пембролизумабом в ходе исследования Study-309/KEYNOTE-775 было значимо более эффективным у пациентов с распространенной карциномой эндометрия, ранее прошедших не менее одного курса лечения препаратами платины, в любых условиях. Основными НР, связанными с комбинированным лечением, были гипотиреоз, артериальная гипертензия, усталость, диарея, патологии опорно-двигательного аппарата, тошнота, снижение аппетита, рвота, стоматит, снижение массы тела, протеинурия и ладонно-подошвенный синдром. Лечение НР подразумевает информирование пациентов, их семей, лиц, осуществляющих уход, и команды медиков о стратегиях смягчения последствий, необходимости пристального наблюдения, изменении дозы и использовании сопутствующих препаратов. В настоящей статье рассмотрены основные НР, приведены стратегии лечения, соответствующие инструкции по применению каждого из препаратов и протоколу исследования Study-309/KEYNOTE-775.

Введение

Заболеваемость раком матки и связанный с ней уровень смертности растут. Согласно прогнозам, рак матки обгонит колоректальный рак и станет третьим наиболее распространенным видом рака по числу выявленных случаев (с поправкой на годовое изменение в процентах) и четвертой наиболее частой причиной смертности от рака среди женщин в США [1, 2]. В масштабах всего мира рак тела матки занимает шестое место по распространенности у женщин с более чем 417 тыс. новых случаев и 97 тыс. летальных исходов в 2020 г. [3]. В США у 69% пациентов с локальными стадиями заболевания 5-летняя общая выживаемость составила 95%, в то время как 5-летняя общая выживаемость при метастатических опухолях – 18% [4]. Для большинства распространенных видов рака показатели выживаемости улучшились с середины 1970-х годов, при этом заметным исключением стал рак эндометрия (РЭ), что свидетельствует об отсутствии серьезных достижений в лечении этого вида злокачественных опухолей.

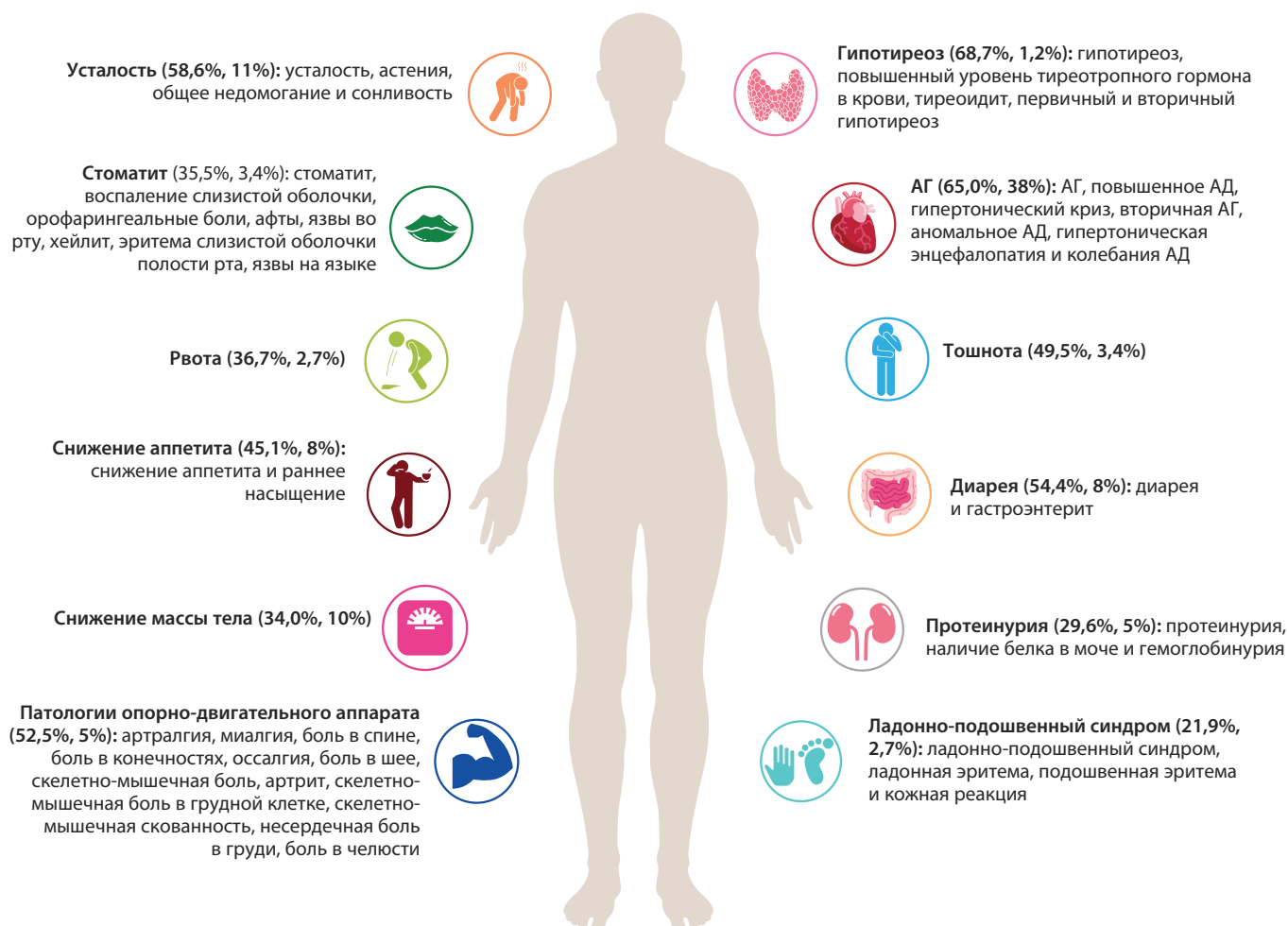
Химиотерапия первой линии с использованием комбинации карбоплатин-паклитаксел – это стандартная схема лечения первой линии согласно данным исследования GOG0209 [5, 6]. Польза химиотерапии второй линии скромная – медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) составляет около 4 мес [6]. При этом следует подчеркнуть, что распространенный РЭ, который уже лечили ранее, чаще всего является устойчивым к химиотерапии. Таким образом, по-прежнему существует огромная потребность в разработке усовершенствованных терапевтических средств для пациентов с распространенным РЭ.

Применение ленватиниба, ингибитора тирозинкиназы, в комбинации с пембролизумабом, ингибитором иммунных контрольных точек, в ходе исследования Study-309/KEYNOTE-775 trial (идентификатор Clinical-

trials.gov: NCT03517449) значимо улучшало исходы лечения пациентов с распространенным РЭ по сравнению с химиотерапией [7].

У всех пациентов и в популяции с профицитом белков системы репарации неспаренных оснований (pMMR), т.е. в популяциях, которые были заранее отобраны для проведения статистического анализа, имело место статистически и клинически значимое улучшение показателей ВВП, общей выживаемости и частоты объективных ответов при применении ленватиниба в комбинации с пембролизумабом по сравнению с химиотерапией. Кроме того, в группе с дефицитом белков системы репарации неспаренных оснований (dMMR) наблюдались более высокие показатели ВВП, общей выживаемости и частоты объективных ответов при применении комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с химиотерапией [7]. Хотя к результатам апостериорного анализа следует относиться с осторожностью, преимущества лечения с применением ленватиниба в комбинации с пембролизумабом по сравнению с химиотерапией в отношении ВВП и ОВ наблюдались при всех гистологических подтипах (включая трудно поддающиеся лечению гистологические подтипы) и не зависели от того, имела ли место ранее (нео)адьювантная терапия, или от интервала без применения препаратов платины после последнего применения схемы лечения препаратами платины [8]. Пациенты, ранее получавшие терапию препаратами платины первой линии, имели более благоприятные показатели отношения рисков для общей выживаемости и ВВП, чем пациенты, ранее получавшие терапию препаратами платины первой и других линий, что говорит в пользу более раннего начала применения ленватиниба в комбинации с пембролизумабом [8]. У пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с пембролизумабом, в качестве следующего противоопухолевого средства наиболее часто

Рис. 1. Предпочтительные названия каждой из НР, включенных в исследование Study-309/KEYNOTE-775 (популяционное исследование безопасности).



• Предпочтительные названия (% реакций любой степени тяжести, % реакций 3–4-й степени) в соответствии с общей терминологией критериев нежелательных явлений Национального института онкологии (версия 4.0). Шаблон заимствован из Powered Template: <https://poweredtemplate.com/>

применяли химиотерапию; пациенты продолжали демонстрировать клинически значимое улучшение показателей ВБП при применении терапии следующей линии по сравнению с контролем [9].

Согласно результатам исследования Study-309/KEYNOTE-775, комбинация ленватиниба и пембролизумаба была одобрена в США для лечения пациентов с распространенной карциномой эндометрия, имеющих рMMR, выявленный с помощью теста, одобренного Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, или невысокие показатели микросателлитной нестабильности, у которых имело место прогрессирование заболевания после ранее проведенной системной терапии в любом формате или которые не являлись кандидатами на хирургическую операцию или лучевую терапию [10]. В Европе комбинация одобрена для лечения пациентов с распространенной или рецидивирующей карциномой эндометрия, у которых в любых условиях имело место прогрессирование заболевания во время или после ранее проведенного лечения препаратами платины в лю-

бом формате и которые не являются кандидатами на хирургическую операцию или лучевую терапию [11].

В ходе исследования Study-309/KEYNOTE-775 профиль безопасности комбинированного лечения ленватинибом и пембролизумабом сочли приемлемым и в целом совпадающим с установленными профилями безопасности монотерапии каждым из препаратов и комбинированного лечения пациентов с РЭ и другими солидными опухолями [7, 10, 12–14]. Исходы лечения и переносимость у пациентов с распространенным РЭ могут помимо прочего зависеть от таких факторов, как общее недомогание, наличие сопутствующих заболеваний и возраст [15]. Целью настоящей работы было исследовать основные НР у пациентов с распространенным РЭ, получавших ленватиниб в комбинации с пембролизумабом в ходе исследования Study-309/KEYNOTE-775, чтобы предоставить командам медиков подробные рекомендации по проактивному управлению НР, доступные медицинским работникам с разными навыками и опытом. Мы также выполнили обзор стратегий лечения НР, соответствующих инструкциям по применению препаратов и

Рис. 2. НР, частота которых превысила 20% как у всех пациентов, так и в популяции рММР из группы исследования Study-309/KEYNOTE-775 (популяционное исследование безопасности), получавшей лenvатиниб в комбинации с пембролизумабом.а Все показатели представлены в процентах. Среди основных НР не было явлений 5-й степени тяжести, за исключением одного (0,2%) – снижения аппетита (не связано с исследуемыми препаратами, по мнению исследователя).



а НР 3–4-й степени тяжести, обозначенные заштрихованными полосами, представляют собой подмножество НР любой степени тяжести (сплошные полосы). рММР – профицит белков системы репарации неспаренных оснований.

протоколу исследования, чтобы обеспечить максимальную безопасность пациентов и поддержать стремление продолжить лечение, тем самым предоставив пациентам наилучшую возможность извлечь пользу из противоопухолевой активности этого важного терапевтического средства. И, наконец, пример того, как могут быть реализованы такие стратегии, представлен в контексте клинического наблюдения.

Материалы и методы

Пациенты и дизайн исследования

Дизайн исследования и прочие критерии приемлемости были опубликованы ранее [7]. Пациенты с распространенным РЭ, у которых имело место прогрессирование заболевания после ранее проведенной химиотерапии препаратами платины первой линии, были случайным образом разделены на две группы (1:1) – получавших лenvатиниб (начальная доза 20 мг перорально один раз в день) в комбинации с пембролизумабом (200 мг внутривенно каждые 3 нед) и получавших химиотерапию (подробная информация представлена в дополнительных материалах).

Нежелательные реакции

Настоящий анализ, сбор данных для которого был завершен 26 октября 2020 г., ориентированный на изучение и управление НР, соответствовал инструкциям по

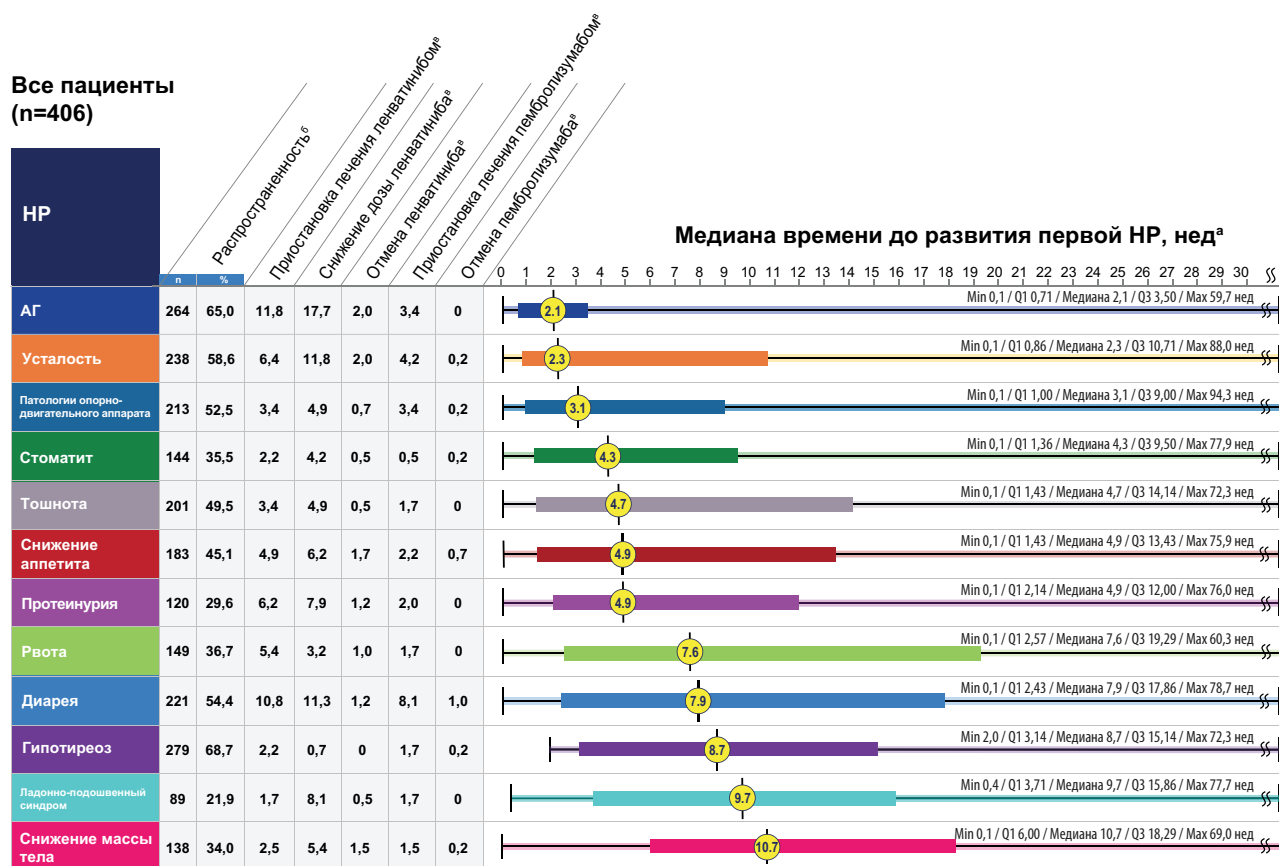
применению препаратов [10, 12] у пациентов, ранее проходивших лечение по поводу распространенного РЭ, из исследования Study-309/KEYNOTE-775, которые были рандомизированы и получили не менее одной дозы лenvатиниба в комбинации с пембролизумабом. Предпочтительные названия каждой из основных НР представлены на рис. 1. НР могли возникнуть как во время лечения лenvатинибом и/или пембролизумабом, так и во время утвержденного протоколом периода наблюдения продолжительностью около 30 дней после получения последней дозы исследуемого препарата или перед началом применения нового противоопухолевого средства – в зависимости от того, что произошло раньше. Степень выраженности НР указывали в соответствии с общей терминологией критериев нежелательных явлений, версия 4.03 (табл. S1 в дополнительных материалах).

Результаты

Пациенты

Из всех включенных в исследование пациентов 411 были рандомизированы для приема лenvатиниба в комбинации с пембролизумабом (лечение получили 406 пациентов). В популяции рММР 346 пациентов были рандомизированы для приема лenvатиниба в комбинации с пембролизумабом (лечение получили 342 пациентов). Распределение пациентов и исходные

Рис. 3. Медиана времени до начала развития первой основной НР и выбор дозы препарата у пациентов из группы исследования Study-309/KEYNOTE-775 (популяционное исследование безопасности), получавшей ленватиниб в комбинации с пембролизумабом.



^а Медиана времени до начала развития первой НР у пациентов, столкнувшихся с НР. ^б Все степени тяжести. ^в Показатели частоты изменения дозы и отмены приведены на основании анализа безопасности.

характеристики были описаны ранее. Медиана продолжительности терапии ленватинибом и пембролизумабом для всех пациентов составила 231 день (1–817) [7].

Наиболее частые и основные нежелательные реакции

НР, возникшие более чем у 50% пациентов: гипотиреоз (все пациенты, 68,7%; pMMR, 67,0%), артериальная гипертензия – АГ (все пациенты, 65,0%; pMMR, 66,7%), усталость (все пациенты, 58,6%; pMMR, 57,9%), диарея (все пациенты, 54,4%; pMMR, 55,0%), а также патологии опорно-двигательного аппарата (все пациенты, 52,5%; pMMR, 52,9%); рис. 2. С учетом схожей частоты НР у всех пациентов и в группах pMMR, представленные в статье данные относятся ко всем пациентам, получившим хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Данные для популяции pMMR представлены в дополнительных материалах для полноты картины.

Основные НР (рис. 1), изученные в ходе настоящего анализа, – это гипотиреоз, АГ, усталость, диарея, патологии опорно-двигательного аппарата, тошнота, снижение аппетита, рвота, стоматит, снижение массы тела, протеинурия и ладонно-подошвенный синдром. После коррекции с учетом воздействия наиболее распространенными основными НР оказались диарея, АГ и пато-

логия опорно-двигательного аппарата. Распространенность НР 3–4-й степени представлена на рис. 2. Медианы времени до возникновения основных НР и соответствующие изменения дозы представлены на рис. 3 [16].

Общие стратегии лечения

Прежде чем приступить к лечению, мы рекомендуем научить всю команду медиков проактивно отслеживать наиболее распространенные НР и разработать соответствующие стратегии лечения, потому что такие знания критически важны для борьбы с НР на всех уровнях. Обучение пациентов также важно для обеспечения оптимального контроля артериального давления (АД), тошноты, функции кишечника, перорального приема препаратов и любых кожных проблем до начала лечения ленватинибом в комбинации с пембролизумабом.

Стратегия лечения состоит в том, чтобы сначала определить, связана ли НР с приемом ленватиниба или пембролизумаба – например, путем сопоставления сроков наступления или разрешения нежелательного явления с введением ленватиниба и пембролизумаба. В соответствии с инструкцией по применению ленватиниба в отношении большинства основных НР (рис. 4) прием ленватиниба необходимо приостановить в слу-

Рис. 4. Управление отдельными НР в фазе лечения. При тошноте, рвоте, АГ, гипотиреозе и/или диарее рекомендуется использовать оптимальную терапию, прежде чем делать паузу в лечении лenvатинибом или снижать дозу. Снижать дозу пембролизумаба не рекомендуется.

	Гипотиреоз	АГ	Диарея	Протеинурия	Стоматит, снижение аппетита и массы тела, ладонно-подшюнный синдром, усталость, тошнота, рвота, патологии опорно-двигательного аппарата	Артериальные тромбозы/эмболии, перфорация желудочно-кишечного тракта
Наблюдение	<ul style="list-style-type: none"> Во время лечения проверяйте функцию щитовидной железы не реже, чем раз в месяц 	<ul style="list-style-type: none"> Во время лечения проверьте АД через неделю, затем проверяйте каждые 2 нед в течение первых 2 мес, после этого – не реже, чем раз в месяц 	<ul style="list-style-type: none"> Пациентам следует быть готовыми к первому эпизоду жидкого стула; врачам-клиницистам следует назначать противодиарейные препараты для приема в случае необходимости^б 	<ul style="list-style-type: none"> Во время лечения время от времени проверяйте 	<ul style="list-style-type: none"> Команде медиков необходимо отслеживать все симптомы, лабораторные показатели и соответствующие показатели жизненно важных функций 	
Лечение	<ul style="list-style-type: none"> Проведите лечение гипотиреоза согласно стандартной медицинской практике (рекомендациям из инструкции по применению лenvатиниба) Согласно инструкции по применению пембролизумаба: Начните заместительную гормональную терапию. Сделайте паузу в лечении при наличии эндокринной патологии 3–4-й степени тяжести (до стабилизации состояния пациента)^а 	<ul style="list-style-type: none"> Сделайте паузу в лечении лenvатинибом при наличии АГ 3-й степени тяжести, которая сохраняется несмотря на оптимальную антигипертензивную терапию Возобновите лечение лenvатинибом, снизив дозу, когда обеспечите контроль АГ (степень тяжести ≤ 2) 	<ul style="list-style-type: none"> Если симптомы диарей сохраняются несмотря на лечение, а диарея связана с приемом лenvатиниба, следуйте стратегии, представленной на рис. 7 в дополнительных материалах Если есть подозрение на колит, необходимо немедленно провести обследование и лечение; рассмотрите возможность направления пациента к гастроэнтерологу (в случае, если степень тяжести диареи ≥ 2) При иммуноопосредованном колите 2–3-й степени тяжести сделайте паузу в лечении пембролизумабом и примените кортикостероиды^б 	<ul style="list-style-type: none"> Если протеинурия ≥ 2 г/сут (степень тяжести ≥ 2), сделайте паузу в лечении лenvатинибом Возобновите лечение лenvатинибом, снизив дозу, когда протеинурия составит < 2 г/сут 	<ul style="list-style-type: none"> В соответствии с тяжестью состояния следуйте стратегии, представленной на рис. 7 в дополнительных материалах Примените поддерживающие меры/терапию согласно стандартной медицинской практике 	
Отмена	<ul style="list-style-type: none"> Если стабилизировать состояние не удалось, полностью прекратите лечение пембролизумабом (в зависимости от тяжести состояния) 	<ul style="list-style-type: none"> Полностью прекратите лечение лenvатинибом при АГ 4-й степени тяжести 	<ul style="list-style-type: none"> Прекратите лечение лenvатинибом при диарее 4-й степени тяжести При рецидиве иммуноопосредованного колита 3-й степени тяжести полностью прекратите лечение лenvатинибом 	<ul style="list-style-type: none"> Прекратите лечение лenvатинибом при нефротическом синдроме 	<ul style="list-style-type: none"> В соответствии с тяжестью состояния следуйте стратегии, представленной на рис. 7 в дополнительных материалах 	<ul style="list-style-type: none"> Прекратите лечение лenvатинибом независимо от степени тяжести

^а Согласно протоколу исследования, при гипотиреозе 2–4-й степени следует продолжить лечение пембролизумабом, одновременно начав заместительную гормональную терапию (например, прием левотироксина или лиотиронина в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи). ^б Выбирать противодиарейное средство следует в индивидуальном порядке в зависимости от клинической ситуации пациента согласно стандартной медицинской практике. ^в Возобновите лечение пембролизумабом пациентов, у которых НР полностью или частично разрешилась (степень 0–1) в результате постепенного снижения дозы кортикостероидов. Полностью прекратите лечение, если полное или частичное разрешение не происходит в течение 12 нед с момента начала лечения стероидами; препарат также следует отменить, если дозу кортикостероидов не удается снизить до 10 мг преднизона в день (или менее (или эквивалентной дозы) в течение 12 нед с начала применения стероидов. ^г Согласно протоколу исследования, лечение пембролизумабом следует полностью прекратить в случае рецидива иммуноопосредованного колита 3–4-й степени тяжести.

чае возникновения стойких или непереносимых НР 2-й степени или любых НР 3-й степени. Лечение следует прекратить в случае возникновения большинства НР 4-й степени [10]. После разрешения НР до ≤ 1 -й степени или исходного показателя можно постепенно снизить дозу лenvатиниба (до 14 мг, 10 мг и 8 мг один раз в сутки); рис. 4 [10]. В ходе исследования Study-309/KEYNOTE-775 с одобрения спонсора было разрешено дальнейшее снижение дозы лenvатиниба до 4 мг. Согласно протоколу исследования пациентам разрешали прием сниженных доз лenvатиниба после разрешения большинства НР до переносимой 2-й или ≤ 1 -й степени тяжести, если не было оговорено иное [7].

Подробная информация об управлении НР, связанными с приемом пембролизумаба, есть в инструкции по применению препарата [12]. Снижать дозу пембролизумаба не рекомендуется (рис. 4) [12]. При возникновении большинства иммуноопосредованных НР (иоНР), связанных с приемом пембролизумаба, которые имеют 2 или 3-ю степень, лечение следует прекратить, а затем

возобновить после улучшения до 0 или 1-й степени в результате постепенного снижения дозы кортикостероидов. Пембролизумаб следует полностью отменить в случае возникновения жизнеугрожающих иоНР 4-й степени, рецидивирующих тяжелых (3-я степень) иоНР, требующих применения системной иммуносупрессивной терапии, а также иоНР, разрешение которых не наступает в течение 12 нед с момента начала лечения стероидами. Препарат также следует отменить, если дозу кортикостероидов не удастся снизить до ≤ 10 мг преднизона в день (или эквивалентной дозы) в течение 12 нед. Постепенное снижение дозы кортикостероидов следует начать, когда тяжесть иоНР уменьшится до 0 или 1-й степени, и продолжить в течение как минимум 4 нед. При тяжелых и жизнеугрожающих иоНР следует начать с внутривенного введения кортикостероидов, а затем перейти на оральные кортикостероиды. Если иоНР не удастся контролировать с помощью кортикостероидов, следует начать другое иммуносупрессивное лечение [7, 12].

Что касается тошноты, рвоты, АГ, гипотиреоза и/или диареи, рекомендуется использовать оптимальную терапию, прежде чем делать паузу в лечении леватинобом или снижать дозу (рис. S7 из дополнительных материалов) [7]. Требования к наблюдению при АГ, диарее, протеинурии и гипотиреозе подробно изложены на рис. S7 из дополнительных материалов и в инструкции по применению препарата [10, 12]. Конкретные стратегии лечения, включая изменение дозы при некоторых из этих основных НР, а также требования к наблюдению до и/или во время лечения описаны в разделах ниже. Применение сопутствующих препаратов также является частью стратегии лечения согласно стандартной медицинской практике; представлены соответствующие данные по сопутствующим препаратам, наиболее широко применяемым у пациентов – участников исследования Study-309/KEYNOTE-775 (см. таблицу). Соответствующие данные по популяции pMMR представлены в табл. S3 из дополнительных материалов.

Гипотиреоз

Развитие гипотиреоза было зафиксировано при монотерапии как леватинобом, так и пембролизумабом [10, 12]. В исследовании Study309/KEYNOTE-775 гипотиреоз разной степени тяжести имел место у 68,7% пациентов (n=279), а медиана времени до его развития составила 8,7 нед (рис. 2, 3). В большинстве случаев развивался нетяжелый гипотиреоз, с которым удавалось справиться с помощью заместительной гормональной терапии, не прибегая к изменению дозы. Согласно инструкции по применению леватиноба, функцию щитовидной железы следует проверить до начала лечения, затем во время лечения проверять не реже, чем раз в месяц; лечение гипотиреоза следует проводить согласно стандартной медицинской практике (рис. S7 из дополнительных материалов; рис. 4) [10].

Согласно инструкции по применению пембролизумаба, при гипотиреозе следует начать заместительную гормональную терапию. Лечение пембролизумабом следует прервать при эндокринной патологии 3–4-й степени (до стабилизации состояния пациентов) или полностью прекратить, в зависимости от тяжести состояния [12]. Согласно протоколу исследования, при гипотиреозе 2–4-й степени лечение пембролизумабом можно продолжить, одновременно начав заместительную гормональную терапию в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи [7].

Артериальная гипертензия

АГ разной степени тяжести имела место у 65,0% пациентов (n=264), а медиана времени до ее развития составила 2,1 нед (рис. 2, 3).

Оптимизацию и контроль АД следует обеспечить до начала лечения, его следует регулярно проверять в процессе лечения [10]; в идеале давление у пациентов должно быть как можно более близким к нормальному. Пациенты, у которых уже есть АГ, должны стабильно получать антигипертензивную терапию в течение как

минимум 1 нед до начала комбинированного лечения. Согласно протоколу исследования, стадию АГ определяют только на основании показателей АД, без учета числа используемых антигипертензивных средств [7]. Лечение леватинобом следует прервать у пациентов с АГ 3-й степени тяжести несмотря на использование оптимальной антигипертензивной терапии – в любой ситуации, когда у пациента имеет место риск развития гипертонического криза или в случаях, когда у пациентов есть значимые факторы риска развития тяжелых осложнений при отсутствии контроля АГ; лечение можно возобновить, снизив дозу, когда степень тяжести гипертензии снизится до 2-й или ниже [10]. Лечение леватинобом следует полностью прекратить при АГ 4-й степени тяжести (рис. S7 из дополнительных материалов; рис. 4) [10].

Диарея

Диарея разной степени тяжести имела место у 54,4% пациентов (n=221), а медиана времени до ее развития составила 7,9 нед (рис. 2, 3).

Рекомендуется незамедлительно начать лечение диареи [10]. Пациентам следует быть готовыми к первому эпизоду жидкого стула и поддерживать адекватную гидратацию с помощью прозрачных жидкостей (рис. S7 из дополнительных материалов). Врачам-клиницистам следует назначать пациентам противодиарейные препараты в момент начала лечения для использования по мере необходимости. Выбирать противодиарейное средство следует в индивидуальном порядке в зависимости от клинической ситуации пациента согласно стандартной медицинской практике [7]. Лечение леватинобом следует прервать, а затем возобновить, снизив дозу, в зависимости от тяжести диареи (рис. S7 из дополнительных материалов) [10].

Пембролизумаб может вызывать иммуноопосредованный колит; по этой причине необходим мониторинг пациентов для выявления признаков энтероколита (диареи, боли в животе, крови или слизи в стуле при наличии или в отсутствие повышенной температуры тела) [7, 12]. При подозрении на колит необходимо провести соответствующее обследование с применением методов визуализации и эндоскопическое исследование. Необходимо незамедлительно начать лечение, получив консультацию гастроэнтеролога (при степени тяжести диареи ≥ 2), если это возможно. При иммуноопосредованной диарее/колите 2–3-й степени тяжести следует прервать лечение пембролизумабом и применить кортикостероиды (начальная доза 1–2 мг/кг преднизона или эквивалентная с последующим постепенным снижением дозы); в случае рецидива иммуноопосредованной диареи/колита 3–4-й степени тяжести пембролизумаб следует отменить (рис. 4) [7, 12].

Тошнота и рвота

Тошнота разной степени тяжести имела место у 49,5% пациентов (n=201), а медиана времени до ее появления составила 4,7 нед (рис. 2, 3). Рвота разной степени тяже-

Список сопутствующих препаратов, используемых для лечения основных НР у всех пациентов – участников исследования Study-309/KEYNOTE-775 (популяционное исследование безопасности)	
НР и используемые препараты ^а , n ^б (%)	Все пациенты; группа «ленватиниб + пембролизумаб» (n=406)
Гипотиреоз	
Пациенты с этой НР	279 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	216 (77,4)
Левотироксин натрия	213 (76,3)
АГ	
Пациенты с этой НР	264 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	216 (81,8)
Амлодипин	80 (30,3)
Амлодипина безилат	49 (18,6)
Лозартан	28 (10,6)
Каптоприл	21 (8,0)
Рамиприл	20 (7,6)
Фуросемид	18 (6,8)
Нифедипин	17 (6,4)
Гидрохлортиазид	16 (6,1)
Лизиноприл	14 (5,3)
Усталость	
Пациенты с этой НР	238 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	12 (5,0)
Дексаметазон	4 (1,7)
Диарея^в	
Пациенты с этой НР	221 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	141 (63,8)
Лоперамида гидрохлорид	61 (27,6)
Лоперамид	58(26,2)
Патологии опорно-двигательного аппарата	
Пациенты с этой НР	213 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	125 (58,7)
Парацетамол	59 (27,7)
Ибупрофен	23 (10,8)
Локсопрофен натрия	14 (6,6)
Преднизон	11 (5,2)
Тошнота	
Пациенты с этой НР	201 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	131 (65,2)
Ондансетрон	41 (20,4)
Метоклопрамида гидрохлорид	36 (17,9)
Метоклопрамид	31 (15,4)
Прохлорперазин	16 (8,0)
Снижение аппетита	
Пациенты с этой НР	183 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	42 (23,0)
Мегестрола ацетат	10 (5,5)
Рвота	
Пациенты с этой НР	149 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	52 (34,9)
Метоклопрамид	17 (11,4)
Ондансетрон	16 (10,7)
Метоклопрамида гидрохлорид	13 (8,7)
Стоматит	
Пациенты с этой НР	144 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	91 (63,2)
Нистатин	19 (13,2)
Дексаметазон	12 (8,3)
Натрия гуаленат	10 (6,9)
Хлоргексидина биглюконат	8 (5,6)
Лидокаин	8 (5,6)

Список сопутствующих препаратов, используемых для лечения основных НР у всех пациентов – участников исследования Study-309/KEYNOTE-775 (популяционное исследование безопасности) (продолжение)	
НР и используемые препараты ^а , n ^б (%)	Все пациенты; группа «ленватиниб + пембролизумаб» (n=406)
Снижение массы тела	
Пациенты с этой НР	138 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	17 (12,3)
Питательные вещества без дополнительных уточнений	4 (2,9)
Протеинурия	
Пациенты с этой НР	120 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	5 (4,2)
Акритоин	1 (0,8)
Ладонно-подошвенный синдром	
Пациенты с этой НР	89 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	62 (69,7)
Клобетазола пропионат	15 (16,9)
Мукополисахарид эфира полисерной кислоты	9 (10,1)
Мочевина	9 (10,1)
Гепариноид	6 (6,7)
Дифлупреднат	5 (5,6)

^а Включенные в список препараты – это препараты, которые получали ≥5% пациентов, или препараты, наиболее часто используемые при перечисленных НР. Проценты рассчитаны с учетом числа участников с НР. ^б Пациенты могли получать более одного препарата для лечения определенной НР. ^в Диарея включает в себя только диарею и гастроэнтерит, но не колит, который является иммуноопосредованным и для лечения которого используют стероиды и другие средства.

сти была у 36,7% пациентов (n=149), при этом медиана времени до ее появления составила 7,6 нед (рис. 2, 3). Врачам-клиницистам следует назначать противорвотные средства в момент начала лечения для использования по мере необходимости. Необходимо провести лечение тошноты и рвоты, прежде чем снизить дозу ленватиниба.

Протеинурия

Протеинурия разной степени тяжести имела место у 29,6% пациентов (n=120), а медиана времени до ее развития составила 4,9 нед (рис. 2, 3).

Рекомендуется осуществлять мониторинг протеинурии до начала лечения и периодически проверять показатели в процессе лечения (рис. S7 из дополнительных материалов; рис. 4) [10]. Лечение ленватинибом следует прервать при протеинурии ≥ 2 г/сут, а затем возобновить, снизив дозу, когда протеинурия составит менее 2 г/сут [11]. При нефротическом синдроме лечение нужно полностью прекратить (рис. 4) [10].

Перекрывающиеся профили токсичности

Профиль безопасности ленватиниба в комбинации с пембролизумабом, полученный в ходе исследования Study-309/KEYNOTE-775, в целом соответствовал уже известным профилям безопасности ленватиниба и пембролизумаба, используемых в качестве монотерапии или в виде комбинации у пациентов с РЭ и другими солидными опухолями. Какие-либо новыесторажающие сигналы обнаружены не были [7, 10, 12–14].

В случаях, когда оба средства способны вызвать НР (такие как диарея, повышение уровня печеночных ферментов), время начала и разрешения НР после прерыва в лечении можно оценить применительно к пе-

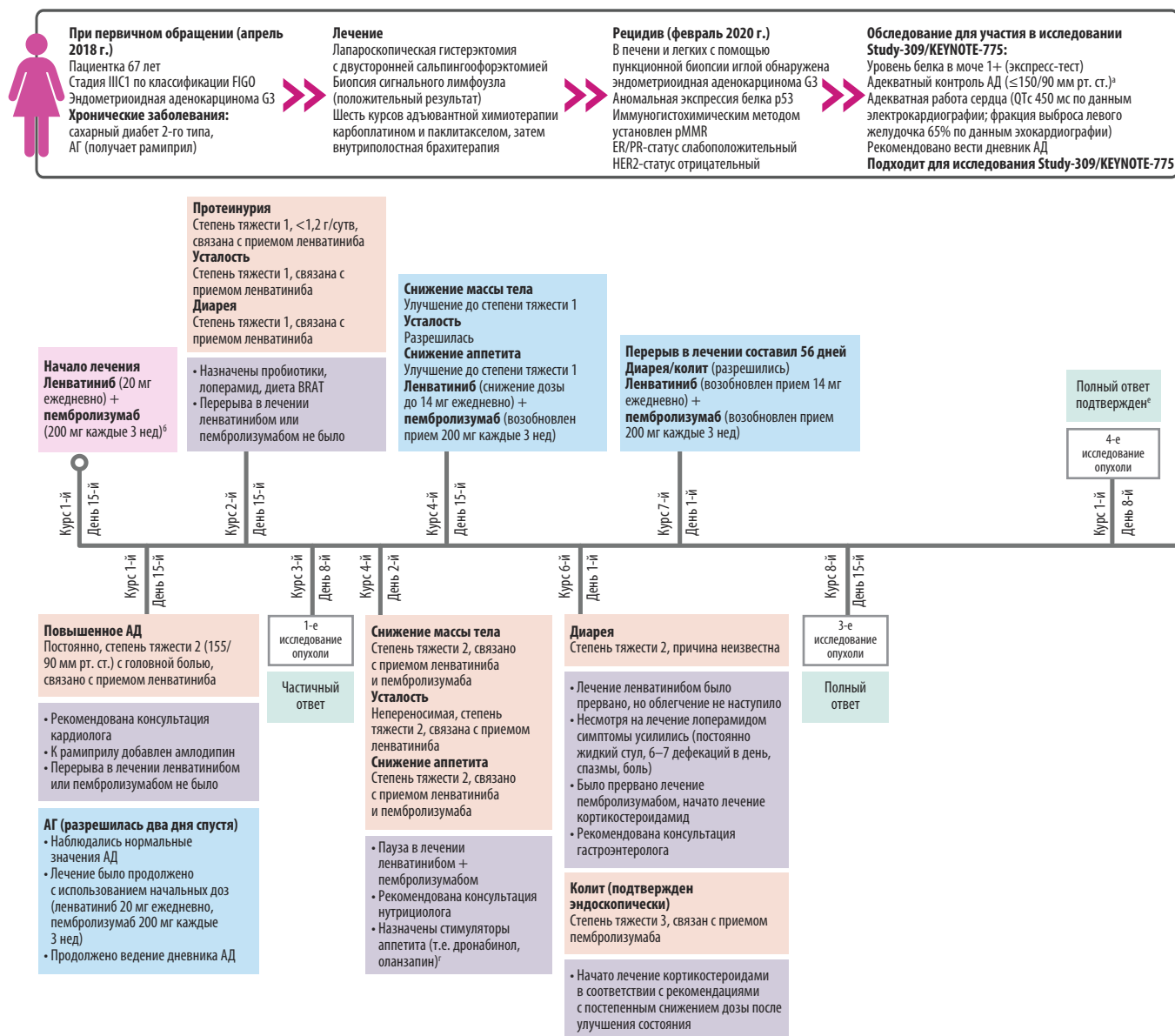
риоду полувыведения ленватиниба. Если пауза в лечении ленватинибом не привела к улучшению состояния, можно предположить, что имеет место иоНР (рис. 8 из дополнительных материалов). При тяжелых НР иногда необходимо прервать прием обоих препаратов и незамедлительно начать лечение.

В случаях, когда диарея сохраняется несмотря на лечение, применение ленватиниба следует прервать, а затем продолжить, снизив дозу, или отменить – в зависимости от тяжести состояния. При подозрении на колит необходимо провести надлежащее обследование, чтобы подтвердить этиологию и исключить другие причины, такие как бактериальные и вирусные инфекции. Если установлено, что колит является иммуноопосредованным, необходимо следовать рекомендациям по лечению. В случаях повышения уровня печеночных ферментов необходимо исключить влияние раздражающих агентов (таких как парацетамол), инфекции (например, вирусный гепатит) и метастатический рак, одновременно следуя рекомендациям из инструкции по применению препарата.

Краткий пример клинического наблюдения

С учетом приведенного выше описания основных НР, связанных с применением ленватиниба в комбинации с пембролизумабом, предложен краткий пример того, как следует вести пациента, чтобы он извлек максимальную пользу из лечения, а необходимость отмены терапии была сведена к минимуму. Пример основан на реальных случаях, которые мы наблюдали в клинике (рис. 5). Команда медиков обследовала и подготовила пациента, обеспечив надлежащий контроль АД, уровня белка в моче и функции сердца. На разных этапах в случае необходимости были рекомендованы консультации

Рис. 5. Краткий пример клинического наблюдения.



^a Был обеспечен надлежащий контроль АД – прием рамиприла в течение как минимум нед до начала лечения в соответствии с требованиями протокола ($\leq 150/90$ мм рт. ст.). ^b Лечение начали в марте 2020 г. ^c Экспресс-анализ мочи выявил протеинурию 2+, которая была подтверждена (степень тяжести 1) результатами суточного анализа мочи (<1,2 г/сут). ^d Было рекомендовано часто, небольшими порциями принимать высококалорийную пищу (цельное молоко, жирный йогурт, сыры, арахисовое масло, авокадо и т.д.) вместе с питательными коктейлями. ^e Начальная доза преднизона 1 мг/кг, затем постепенное снижение дозы после улучшения состояния. ^f Пациентка прошла 35 курсов лечения пембролизумабом и продолжила лечение ленватинибом. BRAT – бананы, рис, яблочный соус и тосты.

узких специалистов (в области кардиологии, нутрициологии, гастроэнтерологии), чтобы обеспечить комплексное лечение и оптимизировать вероятность быстрого разрешения или улучшения состояния при НР. По мере необходимости определяли связь с той или иной терапией, при этом мультидисциплинарная команда следовала рекомендациям из инструкций по применению препаратов и протокола исследования, позволяя пациенту продолжить лечение (рис. 5).

Обсуждение результатов

Применение ингибиторов тирозинкиназы связано с такими НР, как АГ, усталость, тошнота и диарея [10, 17–19], а применение ингибиторов иммунных контрольных точек связано с такими иоНР, как пневмонит, колит и ге-

патит [12, 20–22]. Чтобы максимально увеличить пользу комбинированного лечения, например, ленватинибом и пембролизумабом, для пациента, медицинским работникам следует ознакомиться со стратегиями лечения НР, связанных как с применением препаратов в качестве монотерапии, так и с комбинированным лечением. Подходы к управлению НР предполагают обучение пациента и команды медиков, профилактические обследования, выявление связанных с лечением событий, изменение дозы и/или использование сопутствующих препаратов в случае необходимости.

Усилия, которые требуется приложить мультидисциплинарной команде из медсестер, старших медсестер, фельдшеров, врачей и фармацевтов для обеспечения надлежащего своевременного управления НР, не-

возможно переоценить. Не менее важно информировать пациентов и лиц, осуществляющих уход, а также придерживаться выбранной общими усилиями стратегии. До начала лечения мы рекомендуем провести проактивное обучение медсестер, старших медсестер и особенно фельдшеров, поскольку они чаще всего первыми (и наиболее часто) контактируют с пациентами и/или лицами, осуществляющими уход.

Преимущества лечения левватинибом в комбинации с пембролизумабом наблюдали на протяжении всего исследования Study-309/KEYNOTE-775 несмотря на наличие пациентов, которым меняли дозу [16]; данные клинических исследований на различных типах опухолей подтверждают, что начинать следует с приема рекомендованной начальной дозы левватиниба, впоследствии снизив дозу или прервав лечение в случае необходимости [13, 23–25]. Оптимальное лечение, прерывание лечения левватинибом и/или пембролизумабом или снижение дозы следует выполнять согласно соответствующей инструкции по применению.

Мы рекомендуем отслеживать прием сопутствующих препаратов во время контрольных осмотров и обследовать пациентов на предмет выявления перекрывания профилей токсичности, причиной которого может стать прием как левватиниба, так и пембролизумаба.

В ходе исследования Study-309/KEYNOTE-775 НР, зафиксированные при приеме левватиниба в комбинации с пембролизумабом у всех пациентов и в популяции рММР, впервые развивались примерно через 3 мес после начала лечения. НР с наименьшей медианой времени до развития первой НР (<4 нед) – АГ, усталость и патологии опорно-двигательного аппарата. НР с относительно большей медианой времени до развития первой НР (> 8 нед) – гипотиреоз, ладонно-подошвенный синдром и снижение массы тела. Поскольку большинство НР возникало на начальном этапе лечения, еженедельные обследования в течение первых 2–3 курсов терапии могут обеспечить возможность своевременного лечения НР. Внимание к уже имеющимся сопутствующим заболеваниям, которые может быть необходимо оптимизировать до начала лечения, а также пристальное наблюдение за пациентами согласно инструкциям по применению и рекомендациям имеют решающее значение, поскольку в процессе лечения НР могут возникнуть в любой момент.

Формирование культуры коллективной ответственности, когда пациентов призывают к проактивности в отношении своевременного информирования о НР, очень полезно с точки зрения борьбы с токсическими эффектами на начальных стадиях, до того, как они усилятся. Оно позволяет раньше начать поддерживающую терапию и получить консультацию узкого специалиста, что необходимо для извлечения максимально возможной клинической пользы.

Выводы

В исследовании Study-309/KEYNOTE-775 успешные стратегии лечения НР подразумевали обучение и под-

готовку пациентов, применение профилактических мер, наблюдение, изменение дозы и использование сопутствующих препаратов. Профиль безопасности левватиниба в комбинации с пембролизумабом в целом соответствовал профилям безопасности указанных препаратов, используемых в качестве монотерапии или в виде комбинации у пациентов с РЭ и другими солидными опухолями. Команда медиков, играющая важнейшую роль в своевременном выявлении и лечении НР, должна следовать рекомендациям по лечению НР из соответствующих инструкций по применению препаратов, чтобы обеспечить лучшую переносимость комбинированного лечения с целью максимально повысить эффективность терапии, отдавая приоритет безопасности и качеству жизни пациентов.

Благодарности

Мы бы хотели поблагодарить за их вклад и усилия Рэн Се из Eisai Inc. (Натли, Нью-Джерси, США) и Роберта Орловски из Merck Sharp & Dohme LLC., дочерней компании Merck & Co., Inc. (Пауэй, Нью-Джерси, США). Помощь в написании текста оказала Свати Хари, Ph.D. Oxford PharmaGenesis Inc. (Ньютаун, Пенсильвания, США), а финансовую поддержку – компании Eisai Inc. (Натли, Нью-Джерси, США) и Merck Sharp & Dohme LLC., дочерняя компания Merck & Co., Inc. (Пауэй, Нью-Джерси, США). Данные ранее были частично представлены на ESGO 2021, ESMO 2021, IGCS 2021 и ASCO 2022.

Acknowledgments

We would like to acknowledge the contributions and efforts of Ran Xie, of Eisai Inc., Nutley, NJ, USA, and Robert Orłowski, of Merck Sharp & Dohme LLC., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA. Medical writing support was provided by Swati Khare, Ph.D. Oxford PharmaGenesis Inc., Newtown, PA, USA, and was funded by Eisai Inc., Nutley, NJ, USA, and Merck Sharp & Dohme LLC., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA. Content was previously presented in part at ESGO 2021, ESMO 2021, IGCS 2021, and ASCO 2022.

Финансирование

Исследование было проведено при финансовой поддержке Eisai Inc. (Натли, Нью-Джерси, США) и Merck Sharp & Dohme LLC., дочерней компании Merck & Co., Inc. (Пауэй, Нью-Джерси, США). Авторы имели полный доступ к данным, контролировали утверждение финальной версии статьи и принимали решение о публикации рукописи. Помощь в написании текста финансировали Eisai Inc. (Натли, Нью-Джерси, США) и Merck Sharp & Dohme LLC., дочерняя компания Merck & Co., Inc. (Пауэй, Нью-Джерси, США).

Funding

This study was funded by Eisai Inc., Nutley, NJ, USA, and Merck Sharp & Dohme LLC., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA. The authors had full access to the data and control of the final approval and decision to submit the manuscript for publication. Medical writing support was funded by Eisai Inc., Nutley, NJ, USA, and Merck Sharp & Dohme LLC., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA.

Конфликт интересов

Николетта Коломбо. Гонорары: Amgen, AstraZeneca, Clovis Oncology, Eisai, GlaxoSmithKline, Immunogen, Mersana, MSD Oncology, Novartis, Pfizer, PharmaMar, Roche/Genentech, Tesaro. Предоставление консультационных услуг: AstraZeneca, BioCad, Clovis Oncology, Eisai, GlaxoSmithKline, Immunogen, Mersana, MSD Oncology, Pfizer, PharmaMar, Roche/Genentech, Tesaro.

Доменика Лоруссо. Экспертный совет: GSK, AstraZeneca, MSD, Clovis Oncology, Pharmamar, Merck Serono, Seagen, Immunogen, Genmab, Oncinvest, Corcept, Sutro.

Консультирование: Pharmamar, Amgen, AstraZeneca, Clovis Oncology, GSK, MSD,

Immunogen, Genmab, Seagen. Финансирование (инст.): MSD, Clovis Oncology, GSK, Pharmamar, AstraZeneca, Seagen, Genmab, Immunogen, Incyte, Novartis, Roche.

Приглашенный докладчик: Genmab, Pharmamar, MSD; *Principal. Исследователь:* AstraZeneca, MSD, Genmab, Immunogen, Clovis, Roche, Incyte. *Совет директоров:* GCIg.

Брэдли Дж. Монк. Agenus, Akeso Bio, Amgen, Aravive, AstraZeneca, Bayer, Clovis, Eisai, Elevar, EMD Merck, Genmab/Seagen, GOG Foundation, Gradalis, ImmunoGen, Karyopharm, Iovance, MacroGenics, Merck, Mersana, Novartis, Novocure, Myriad, OncoC4, Pieris, Pfizer, Puma, Regeneron, Roche/Genentech, Sorrento, TESARO/GSK, US Oncology Research, VBL.

Брайан Сломовиц. Консультант: AstraZeneca, Clovis, Eisai, Merck, Genmab/Seagen, GOG Foundation, Immunogen, Karyopharm, Novartis, Lilly, Novocure, Genentech, GSK. *Косеи Хасегава.* Гонорары: AstraZeneca, Chugai, Daiichi Sankyo, Eisai, Kaken, Kyowa Kirin, Mochida, MSD, Sanofi, Takeda. *Предоставление консультационных услуг:* Chugai, Eisai, Kaken, MSD, Takeda. *Контракты на проведение исследований:* Abbott, Daiichi Sankyo, Eisai, MSD, Ono, Takeda.

Ангелика Ногейра-Родригес. Экспертный совет: Roche, Eisai, MSD, AstraZeneca, Daiichi, Pfizer, GSK, Agenus. *Докладчик:* Roche, Eisai, MSD, AstraZeneca, Daiichi, Pfizer, GSK, Agenus, Lilly. *Ведущий исследователь:* Novartis, Roche, GSK, MSD, Agenus. *Совет директоров:* SBOC, LACOG, EVA.

Мелисса Зейл. Сотрудница Merck Sharp & Dohme LLC, дочерней компании Merck & Co., Inc., Рауэй, Нью-Джерси, США.

Чиньер Э. Окпара. Сотрудник Eisai Ltd.

Джанмария Барреси. Все соответствующие работы были выполнены в бытность сотрудником Merck & Co., Inc., Швейцария.

Джоди Маккензи. Сотрудница Eisai Inc.

Вики Мэккер. Поддержка исследований (полное финансирование института/бесплатные консультации/членство в совете директоров) со стороны AstraZeneca, Clovis, Duality, Eisai, Faeth, Genentech, GSK, Immunocore, iTEOS, Kartos, Karyopharm, Moreo, Morphosys, MSD, Novartis, Takeda и Zymeworks; д-р Мэккер частично финансирует Онкологический центр NIH/NCI, грант P30 CA008748.

Conflict of interest

Nicoletta Colombo: Honoraria: Amgen, AstraZeneca, Clovis Oncology, Eisai, GlaxoSmithKline, Immunogen, Mersana, MSD Oncology, Novartis, Pfizer, PharmaMar, Roche/Genentech, Tesaro; Consulting or Advisory Role: AstraZeneca, BioCad, Clovis Oncology, Eisai, GlaxoSmithKline, Immunogen, Mersana, MSD Oncology, Pfizer, PharmaMar, Roche/Genentech, Tesaro.

Domenica Lorusso: Advisory Board: GSK, AstraZeneca, MSD, Clovis Oncology, Pharmamar, Merck Serono, Seagen, Immunogen, Genmab, Oncinvest, Corcept, Sutro; Consultancy: Pharmamar, Amgen, AstraZeneca, Clovis Oncology, GSK, MSD, Immunogen, Genmab, Seagen; Funding (inst.): MSD, Clovis Oncology, GSK, Pharmamar, AstraZeneca, Seagen, Genmab, Immunogen, Incyte, Novartis, Roche; Invited Speaker: Genmab, Pharmamar, MSD; Principal Investigator: AstraZeneca, MSD, Genmab, Immunogen, Clovis, Roche, Incyte; Board of Directors: GCIg.

Bradley J. Monk: Agenus, Akeso Bio, Amgen, Aravive, AstraZeneca, Bayer, Clovis, Eisai, Elevar, EMD Merck, Genmab/Seagen, GOG Foundation, Gradalis, ImmunoGen, Karyopharm, Iovance, MacroGenics, Merck, Mersana, Novartis, Novocure, Myriad, OncoC4, Pieris, Pfizer, Puma, Regeneron, Roche/Genentech, Sorrento, TESARO/GSK, US Oncology Research, VBL.

Brian Slomovitz: Consultant: AstraZeneca, Clovis, Eisai, Merck, Genmab/Seagen, GOG Foundation, Immunogen, Karyopharm, Novartis, Lilly, Novocure, Genentech, GSK.

Kosei Hasegawa: Honoraria: AstraZeneca, Chugai, Daiichi Sankyo, Eisai, Kaken, Kyowa Kirin, Mochida, MSD, Sanofi, Takeda; Consulting or Advisory Role: Chugai, Eisai, Kaken, MSD, Takeda; Contracted Research: Abbott, Daiichi Sankyo, Eisai, MSD, Ono, Takeda.

Angélica Nogueira-Rodrigues: Ad board: Roche, Eisai, MSD, AstraZeneca, Daiichi, Pfizer, GSK, Agenus; Speaker: Roche, Eisai, MSD, AstraZeneca, Daiichi, Pfizer, GSK, Agenus, Lilly; Principal investigator: Novartis, Roche, GSK, MSD, Agenus; Board of directors: SBOC, LACOG, EVA.

Melissa Zale: Employee of Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA.

Chinyere E. Okpara: Employee of Eisai Ltd.

Gianmaria Barresi: all relevant work was conducted while an employee of Merck & Co., Inc., Switzerland.

Jodi McKenzie: Employee of Eisai Inc.

Vicky Makker: Study support (all funding to institution)/unpaid consultancy/advisory board membership from AstraZeneca, Clovis, Duality, Eisai, Faeth, Genentech, GSK, Immunocore, iTEOS, Kartos, Karyopharm, Moreo, Morphosys, MSD, Novartis, Takeda, and Zymeworks; Dr Makker is supported in part by the NIH/NCI Cancer Center Support Grant P30 CA008748.

Вклад авторов

Все авторы участвовали в разработке концепции и дизайна исследования, предоставлении материалов для исследования или пациентов, сборе и/или систематизации данных, анализе и обработке данных, написании статьи, утверждении окончательной версии рукописи.

Author contributions

All authors contributed to the conception/design, provision of study material or patients, collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, manuscript writing, final approval of manuscript.

Доступность данных

В настоящее время свободный обмен данными невозможен в связи с тем, что данные составляют коммерческую тайну. Однако компания Eisai Inc. готова рассматривать письменные обращения об обмене данными в индивидуальном порядке. Н. Коломбо (руководитель/ответственный автор) подтверждает, что имеет полный доступ ко всем данным исследования и берет на себя ответственность за сохранность информации и точность анализа.

Data availability

The data will not be available for sharing at this time because the data are commercially confidential. However, Eisai Inc. will consider written requests to share the data on a case-by-case basis. N. Colombo (lead/corresponding author) confirms that she had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Дополнительные материалы/Supplementary material

Дополнительные материалы размещены на сайте The Oncologist. Supplementary material is available at The Oncologist online.



Источник: Colombo N, Lorusso D, Monk BJ, Slomovitz B, Hasegawa K, Nogueira-Rodrigues A, Zale M, Okpara CE, Barresi G, McKenzie J, Makker V. Characterization and Management of Adverse Reactions in Patients With Advanced Endometrial Cancer Receiving Lenvatinib Plus Pembrolizumab. *Oncologist* 2024 Jan 5; 29 (1): 25–35. DOI: 10.1093/oncolo/oyad201

Перевод статьи выполнен на условиях лицензии Creative Commons Attribution License

(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии надлежащего цитирования оригинальной работы.

The translation of the article has been completed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Литература / References

1. Clarke MA, Devesa SS, Harvey SV, Wentzensen N. Hysterectomy-corrected uterine corpus cancer incidence trends and differences in relative survival reveal racial disparities and rising rates of nonendometrial cancers. *J Clin Oncol* 2019; 37 (22): 1895–908. DOI: 10.1200/JCO.19.00151
2. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040. *JAMA Netw Open* 2021; 4 (4): e214708. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.4708
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71 (3): 209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; 72 (1): 7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
5. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOGO209). *J Clin Oncol* 2020; 38 (33): 3841–50. DOI: 10.1200/JCO.20.01076
6. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I et al. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7 (1): 88. DOI: 10.1038/s41572-021-00324-8
7. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A et al. Study 309–KEYNOTE-775 Investigators. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022; 386 (5): 437–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330
8. Colombo N, Lorusso D, Herráez AC et al. Outcomes by histology and prior therapy with lenvatinib plus pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer (Study 309/KEYNOTE-775). Presented at: European Society for Medical Oncology; September 16–21, 2021; virtual congress.
9. Makker V, Colombo N, Santin A et al. Efficacy of next line of therapy after treatment with lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: exploratory analysis of study 309/ KEYNOTE-775. Presented at: The American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 3–7, 2022; Chicago, IL, USA.
10. LENVIMA (lenvatinib) capsules [prescribing information]. Nutley, NJ, USA: Eisai Inc., 2022.
11. LENVIMA 4 mg and 10 mg hard capsules [summary of product characteristics]. Frankfurt am Main, Germany: Eisai GmbH, 2021.
12. KEYTRUDA (pembrolizumab) injection [prescribing information]. Rahway, NJ, USA: Merck Sharp & Dohme LLC, 2022.
13. Motzer R, Alekseev B, Rha SY et al; CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384 (14): 1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
14. Arance A, de la Cruz-Merino L, Petrella TM et al. Phase II LEAP004 study of lenvatinib plus pembrolizumab for melanoma with confirmed progression on a programmed cell death protein-1 or programmed death ligand 1 inhibitor given as monotherapy or in combination. *J Clin Oncol* 2023; 41 (1): 75–85.
15. Driver JA, Viswanathan AN. Frailty measure is more predictive of outcomes after curative therapy for endometrial cancer than traditional risk factors in women 60 and older. *Gynecol Oncol* 2017; 145 (3): 526–30. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.03.010
16. Colombo N, Lorusso D, Santin AD et al. Characterization of adverse reactions in patients with advanced endometrial cancer receiving lenvatinib + pembrolizumab (study 309/KEYNOTE-775). Presented at: European Society of Gynaecological Oncology; October 23–25, 2021; virtual congress.
17. NEXAVAR (sorafenib) tablets [prescribing information]. Whippany, NJ, USA: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., 2020.
18. SUTENT (sunitinib malate) capsules [prescribing information]. New York, NY, USA: Pfizer Labs, 2021.
19. CABOMETYX (cabozantinib) tablets [prescribing information]. Alameda, CA, USA: Exelixis, Inc., 2022.
20. OPDIVO (nivolumab) injection [prescribing information]. Princeton, NJ, USA: Bristol-Myers Squibb Company, 2022.
21. BAVENCIO (avelumab) injection [prescribing information]. Rockland, MA, USA: EMD Serono, Inc., 2022.
22. JEMPERLI (dostarlimab-gxly) injection [prescribing information]. Research Triangle Park, NC, USA: GlaxoSmithKline, 2022.
23. Motzer RJ, Taylor MH, Evans TRJ et al. Lenvatinib dose, efficacy, and safety in the treatment of multiple malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022; 22 (4): 383–400. DOI: 10.1080/14737140.2022.2039123
24. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372 (7): 621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470
25. Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391 (10126): 1163–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1

Поступила в редакцию: 01.12.2023

Поступила после рецензирования: 06.12.2023

Принята к публикации: 07.12.2023

Received: 01.12.2023

Revised: 06.12.2023

Accepted: 07.12.2023



Клинический случай

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия. Клинический разбор

Т.В. Клинышкова¹✉, Н.Б. Фролова²¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;²ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Омск», Омск, Россия

✉klin_tatyana@mail.ru

Аннотация

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) является наиболее актуальной темой в цервикологии ввиду риска прогрессирования в рак шейки матки и его омоложения. Взаимосвязь предрака с вирусом папилломы человека расширяет диапазон обследования при CIN. Рассматриваются современные подходы к диагностике и ведению пациенток с CIN, включая возможности иммуноморфологии. Приведены клинические примеры ведения пациенток с CIN, ассоциированной с вирусом папилломы человека.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, жидкостная цитология, иммуноцитохимическое исследование, p16/Ki-67.

Для цитирования: Клинышкова Т.В., Фролова Н.Б. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия. Клинический разбор. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 76–80. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00334

Clinical Case

Cervical intraepithelial neoplasia. Clinical analysis

Tatiana V. Klinyshkova¹✉, Natalia B. Frolova²¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;²Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine», Omsk, Russia

✉klin_tatyana@mail.ru

Abstract

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is the most relevant topic in cervicology due to the risk of progression to cervical cancer and its rejuvenation. The relationship of precancer with human papillomavirus (HPV) expands the range of examination in CIN. Modern approaches to the diagnosis and management of patients with CIN, including the possibilities of immunomorphology, are considered. A clinical examples of the management of a patients with HPV-associated CIN is given.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, liquid cytology, immunocytological examination, p16/Ki-67.

For citation: Klinyshkova T.V., Frolova N.B. Cervical intraepithelial neoplasia. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (12): 76–80 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00334

Предрак шейки матки, или цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia – CIN), является наиболее актуальной темой в цервикологии ввиду риска прогрессирования в рак шейки матки (РШМ). Особенностью последних десятилетий является ежегодное увеличение числа пациенток, страдающих РШМ [1, 2]. В структуре рака гениталий заболеваемость РШМ стабильно находится на второй позиции после рака тела матки на протяжении последнего десятилетия. В 2020 г. заболеваемость РШМ в Российской Федерации составила 19,8 на 100 тыс. женщин, прирост заболеваемости за 10 лет составил 13,6% [1]. Общепризнано, что как РШМ, так и CIN этиологически связаны с папилломавирусной инфекцией, а именно с вирусом папилломы человека высокого риска (ВПЧ ВР). В связи с этим актуальным является как совершенствование методов диагностики цервикальной папилломавирусной инфекции, так и своевременное лечение пациенток с ВПЧ-ассоциированным предраком [3–5]. Ниже приведены два клинических случая пациенток с верифицированной CIN.

Клинический случай №1

Пациентка 25 лет обратилась для подбора метода контрацепции. Из анамнеза: менструальная функция не нарушена. Половая жизнь с 18 лет, не курит. Наличие инфекций, передаваемых половым путем, отрицает. В репродуктивном анамнезе имела две беременности: первый медикаментозный аборт без осложнений и одни роды. Отмечает наличие псевдоэрозии, не лечилась. В течение последних 4 лет гинеколога не посещала.

По данным осмотра наружных гениталий и периаанальной области патология не выявлена. В зеркалах: влаглище рожавшей, шейка матки с неоднородной гиперемией вокруг зева. Тело матки и придатки не увеличены, безболезненны, светлые выделения.

Лабораторная диагностика: мазок на микроскопию – лейкоциты 2–3 (U), 10–15 (C), 15–20 в поле зрения (V), рН=4,0; жидкостная цитология цервикального мазка – низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (low-grade squamous intraepithelial lesions – LSIL), койлоциты; ВПЧ-тест на 14 типов – ВПЧ-

16 (вирусная нагрузка $5,8 \times 10^5$ копий/100 тыс. клеток), ВПЧ-31 (вирусная нагрузка $1,3 \times 10^4$ копий/100 тыс. клеток).

С учетом результата аномального цитологического мазка и наличия ВПЧ ВР (коинфекция) выполнена расширенная кольпоскопия. Заключение: зона трансформации 2-го типа, аномальная кольпоскопическая картина, степень 2 (тонкий и плотный ацетобелый эпителий – АБЭ, очаг грубой мозаики по передней губе). Индекс Рейда – 6 баллов. Выполнена прицельная биопсия шейки матки. Результат гистологического исследования – CIN II. Для оценки пролиферативной активности эпителия экзоцервикса выполнено иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование цервикального мазка на p16/Ki-67. Результат теста двойного окрашивания/коэкспрессии p16/Ki-67 положительный.

Клинический диагноз: CIN II, ассоциированная с ВПЧ ВР (16, 31-й типы).

Учитывая расхождение данных цитологии (LSIL), с одной стороны, и кольпоскопии (аномальная кольпоскопическая картина, степень 2) и гистологического исследования (CIN II) на фоне активной пролиферации эпителия (позитивный тест p16/Ki-67) – с другой, выбрана активная тактика в объеме радиоволновой конизации шейки матки в сочетании с противовирусным лечением: инозин пранобекс внутрь по 1000 мг 3 раза в день в течение 10 дней, 2 курса через 14 дней. Через 3 мес после лечения проведен котест, получены следующие результаты обследования: жидкостная цитология – внутриэпителиальных злокачественных изменений или злокачественности не выявлено (negative for intraepithelial lesion or malignancy) – NILM, ВПЧ-тест – отрицательно. По кольпоскопии – нормальная кольпоскопическая картина. Повторный котест через 6 мес патологии не выявил. Рекомендована контрацепция.

Обсуждение

Обращает на себя внимание отсутствие проведения цитологического скрининга шейки матки до обращения пациентки. Цервикальный цитологический скрининг показан начиная с 21 года до 65 лет [6]. Проведение цитологического исследования микропрепарата шейки матки рекомендуется при обращении пациентки менее 21 года при половой жизни более 3 лет. В возрасте 21–29 лет цитологическое исследование микропрепарата шейки матки проводится не реже 1 раза в 3 года. В возрасте 30–65 лет цитологическое исследование + анализ на ВПЧ рекомендованы не реже 1 раза в 5 лет. Выявление аномального цитологического мазка (LSIL в данном случае) – основание для ВПЧ-теста. ВПЧ-тестирование рекомендуется при атипических клетках плоского эпителия неясного значения (atypical squamous cells of undetermined significance – ASCUS), атипических клетках плоского эпителия неясного значения, не исключающих наличия высокой степени интраэпителиальных изменений (ASC-H), LSIL, атипических железистых клетках неясного значения (Atypical Glandular Cells – AGC), эндоцервикальной карциноме in

situ (adenocarcinoma in situ – AIS), в то время как при низкой степени плоскоклеточного интраэпителиального поражения (high-grade squamous intraepithelial lesions – HSIL) необходимо провести срочную кольпоскопию. Биопсия рекомендована пациенткам с цитологическим заключением ASCUS, ASC-H, LSIL при наличии ВПЧ ВР и аномальной кольпоскопической картине для подтверждения диагноза (LSIL в данном случае в сочетании с ВПЧ 16 и 31-го типа).

С учетом выявленной коинфекции ВПЧ ВР (16, 31-й типы) на фоне LSIL выполнено ИЦХ-исследование, в результате которого установлена коэкспрессия p16/Ki-67. По рекомендациям динамическое наблюдение допустимо у женщин до 25 лет с диагнозом CIN II в биоптате при p16-негативном результате с последующим контролем цитологии, ВПЧ-теста и кольпоскопии 1 раз в 6 мес в течение 2 лет. В случае отсутствия регресса – активная тактика (эксцизионное лечение шейки матки). Учитывая наличие экспрессии p16/Ki-67 у 25-летней пациентки с CIN II, данный подход был неприемлемым.

Основанием для консервативного подхода при CIN II у молодых женщин являются результаты ряда научных работ. Так, регрессия CIN II наблюдается в 44,1% поражений без лечения в течение 12 мес наблюдения [7]. Вероятность спонтанной регрессии CIN II зависит от возраста. У женщин до 25 лет она наблюдается чаще, достигая 62% случаев за 8 мес [8]. При этом имеет значение состояние вагинального микробиома [9, 10]. Подтверждена взаимосвязь ВПЧ-инфекции с бактериальным вагинозом (отношение шансов – ОШ 2,57, 95% доверительный интервал – ДИ 1,78–3,71, $p < 0,05$), *Chlamydia trachomatis* (ОШ 3,16, 95% ДИ 2,55–3,90, $p < 0,05$) и *Ureaplasma urealyticum* (ОШ 1,35, 95% ДИ 1,20–1,51, $p < 0,05$). Наряду с этим статистически значимо подтверждена связь бактериального вагиноза не только с ВПЧ-инфекцией, но и с CIN (ОШ 1,56, 95% ДИ 1,21–2,00, $p < 0,05$). По результатам исследования A. Mitra и соавт. (2020 г.) установлено, что при доминировании *Lactobacillus* в составе вагинальной микробиоты повышается вероятность регресса CIN II на протяжении 12 мес. При снижении *Lactobacillus* и присутствии различных анаэробов наблюдается персистенция CIN II. Установлено, что регресс CIN II у пациенток с доминированием *Lactobacillus spp.* происходит значительно быстрее, чем при их снижении или бактериальном вагинозе. Поэтому при выборе консервативного подхода нормализация вагинального микробиома имеет решающее значение.

Клинический случай №2

Пациентка 24 лет обратилась на прием к гинекологу с профилактической целью.

Из анамнеза: менструальная функция не нарушена. Половая жизнь с 16 лет, курит. В 20 лет проходила лечение у венеролога по поводу остроконечных кондилом перианальной области, деструкция дважды в сочетании с противовирусным лечением. В репродуктивном анам-

незе один медицинский аборт без осложнений в 19 лет. Не в браке. Репродуктивных планов в ближайшее время не имеет.

По данным осмотра наружных гениталий и периаанальной области патология не выявлена. В зеркалах слизистая оболочка влагалища обычной окраски, выявлена гиперемия передней губы шейки матки, тело матки и придатки не увеличены, безболезненны. Выделения светлые, умеренные.

Лабораторная диагностика: микроскопия мазков влагалищного отделяемого, цервикального канала и уретры в пределах нормы; жидкостная цитология цервикального мазка – LSIL; ВПЧ-тест на 14 типов – ВПЧ-16 (вирусная нагрузка $5,8 \times 10^3$ копий/100 тыс. клеток) и ВПЧ-58 (вирусная нагрузка $1,7 \times 10^4$ копий/100 тыс. клеток).

С учетом результата аномального цитологического мазка и наличия ВПЧ ВР выполнена расширенная кольпоскопия. Заключение: аномальная кольпоскопическая картина, степень 1 (тонкий ацетобелый эпителий, очаги нежной мозаики в пределах зоны трансформации 1-го типа, цилиндрический эпителий). Индекс Рейда – 2 балла. Выполнена прицельная биопсия шейки матки. Результат гистологического исследования – CIN I. Для оценки пролиферативной активности эпителия экзоцервикса и выбора последующей тактики выполнено ИЦХ-исследование цервикального мазка на p16/Ki-67. Тест двойного окрашивания/коэкспрессии p16/Ki-67 отрицательный.

Клинический диагноз: ВПЧ-ассоциированная CIN I (ВПЧ 16, 58-го типа).

В соответствии с полученными данными была запланирована выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки до 18 мес. Последующее обследование выполнялось каждые 6 мес. Проведено лечение дииндолилметан (суппозитории Цервикон-ДИМ) по схеме 2 раза в день вагинально в течение 3 мес. Длительность лечения дииндолилметаном составляет 3–6 мес.

При первом цитологическом контроле, который пациентка выполнила через 10 мес, – ASCUS. Кольпоскопия: аномальная кольпоскопическая картина, степень 1 (тонкий ацетобелый эпителий), зона трансформации 1-го типа. Цилиндрический эпителий, метапластический эпителий. Ввиду сохранения аномального цитологического мазка в сочетании аномальной кольпоскопической картиной с положительной динамикой повторно выполнен ВПЧ-тест – ВПЧ-16 (вирусная нагрузка $4,2 \times 10^3$ копий/100 тыс. клеток). Тест на p16/Ki-67 не выполнялся. С учетом наличия ВПЧ-16 (при элиминации ВПЧ-58) назначен инозин пранобекс внутрь в суточной дозе 3000 мг 10 дней, 2 курса через 14 дней, повторно локально дииндолилметан по той же схеме. При втором цитологическом контроле (через 6 мес) – NILM. ВПЧ-тест отрицательный. Кольпоскопия: зона трансформации 1-го типа. Цилиндрический эпителий, метапластический эпителий. Констатирован регресс CIN I после консервативного лечения.

Обсуждение

Пациентка исходно имела факторы риска CIN: раннее начало половой жизни, курение, промискуитет, ВПЧ-инфекцию – экзофитные кондиломы. В соответствии с полученными данными у нерожавшей с CIN I была запланирована выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18–24 мес в виде цитологического контроля 1 раз в 6 мес и ВПЧ-тестирования 1 раз в 12 мес. Данный подход регламентирован действующими клиническими рекомендациями. В основе разработанной тактики лежит вероятность спонтанной элиминации ВПЧ при CIN I и регресса заболевания. Важно соблюдать последовательность алгоритма обследования при выборе выжидательной тактики. С учетом выявленной коинфекции ВПЧ ВР (16, 58-й типы) на фоне LSIL выполнено ИЦХ-исследование, установившее отсутствие коэкспрессии p16/Ki-67. Поскольку первый цитологический контроль, которых был выполнен спустя 10 мес вместо 6 мес, выявил аномальное заключение ASCUS, то был рекомендован ВПЧ-тест. С целью не допустить прогрессирования CIN I, ассоциированной с ВПЧ-16, проведена комплексная терапия.

В настоящее время ИЦХ-исследование рекомендуется для выбора тактики при ASCUS и LSIL, что нашло отражение в клинических рекомендациях 2021 г. Клиническая интерпретация теста двойного окрашивания p16/Ki-67 имеет следующее значение. Оценка уровня пролиферативного потенциала эпителия шейки матки на основании одновременного изучения экспрессии двух маркеров p16/Ki-67 позволяет прогнозировать течение папилломавирусной инфекции. При отсутствии экспрессии вероятность прогрессирования CIN I низкая, при положительном тесте – риск возрастает. Даже при CIN I, по нашим данным, могут встречаться случаи более активного течения заболевания в каждом 10-м случае [11]. Соответственно, и тактика ведения таких пациенток должна быть скорректирована, поскольку выжидательная тактика на протяжении 24 мес представляет риск трансформации CIN I в CIN II в пределах отведенного срока обследования в соответствии с алгоритмом.

По мнению С. Areán-Suns и соавт., двойное окрашивание для p16/Ki-67 является более специфичным тестом, чем цитология, для определения ВПЧ-положительных женщин. Тест на p16/Ki-67 обнаруживал двукратное преимущество в подтверждении CIN и рака в сравнении с цитологией по результатам исследования ВПЧ-положительных пациенток [12]. Появились также доказательства преимущества оценки p16/Ki-67 для детекции CIN II+/CIN III+ в сравнении с тестом на ВПЧ ВР среди пациенток с начальными признаками аномальных цитологических мазков, таких как ASCUS или LSIL [13]. По мнению отечественных авторов, для повышения чувствительности и специфичности цитологического метода необходимо ИЦХ-определение коэкспрессии p16 и Ki-67 [14].

Медикаментозное лечение иммуноотропными препаратами ВПЧ-инфекции, инициирующей и поддержи-

вающей прогрессию CIN, патогенетически оправдано в качестве дополнения к эксцизионному лечению [15–17]. В качестве медикаментозного компонента лечения ВПЧ-ассоциированной CIN рекомендовано применение препаратов инозина пранобекса системно, дииндолилметана локально и др. Наш опыт применения инозина пранобекса в комплексном лечении (эксцизия + инозин пранобекс) пациенток с HSIL свидетельствует о повышении эффективности лечения в 1,4 раза и элиминации ВПЧ (86,7%) в сравнении с моноэксцизионным лечением (без инозина пранобекса); $p < 0,05$. Долгосрочная адьювантная терапия инозином пранобексом ВПЧ-позитивных пациенток после конизации шейки матки значительно повышает элиминацию ВПЧ ВР и снижает риск рецидива HSIL. Опыт эффективного лечения CIN I препаратом дииндолилметан демонстрирует ряд отечественных работ: эффективность составила 87,3–91,7% через 6–12 мес после 3-месячной терапии [18, 19].

Заключение

Ведение пациенток с CIN требует индивидуального подхода с учетом стадии заболевания, наличия ВПЧ и

факторов риска. На клинических примерах показана дифференцированная тактика ведения на основании комплексной диагностики. Наряду с традиционными методами диагностики внедрение в клиническую практику иммуноморфологических исследований позволяет своевременно разрабатывать наиболее рациональную тактику ведения при CIN. Наличие маркеров пролиферативной активности эпителия шейки матки при CIN II диктует отказаться от консервативной тактики, даже у пациенток в возрасте до 25 лет. Отсутствие маркеров при CIN I допускает возможность консервативного подхода, в то же время в случае экспрессии маркеров (p16-позитивный результат иммуногистохимии, p16/Ki-67-позитивный результат иммуноцитохимии) целесообразна активная тактика ведения, учитывая риск прогрессирования CIN I. Ведение пациенток с CIN, включая объем, кратность обследования и вариант лечения, должно соответствовать клиническим рекомендациям, утвержденным Минздравом России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2021 godu. M.: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian).]
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Gilham C, Sargent A, Kitchener HC, Peto J. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT. *Health Technol Assess* 2019; 23 (28): 1–44. DOI: 10.3310/hta23280
- Arbyn M, Smith SB, Temin S et al. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ* 2018; 363: k4823. DOI: 10.1136/bmj.k4823
- Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б. Результаты оценки E7 ВПЧ, p16, Ki 67 при цервикальном предраке, ассоциированном с папилломавирусной инфекцией. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2012; 14 (4): 21–4. [Klinyshkova T.V., Samosudova I.B. Rezul'taty otsenki E7 VPCh, r16, Ki 67 pri tservikal'nom predrake, assotsirovannom s papillomavirusoioi infektsiei. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2012; 14 (4): 21–4 (in Russian).]
- Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. 2021. [Tservikal'naia intraepitelial'naia neoplaziia, eroziia i ektropion sheiki matki. *Klinicheskie rekomendatsii*. 2021 (in Russian).]
- Guedes AC, Zeferino LC, Syrjänen KJ, Brenna SM. Short-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: considerations for management strategies and reproducibility of diagnosis. *Anticancer Res* 2010; 30 (6): 2319–23.
- McAllum B, Sykes PHH, Sadler L et al. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205 (5): 478.e1–7.
- Liang Y, Chen M, Qin L et al. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Infect Agent Cancer* 2019; 14: 29. DOI: 10.1186/s13027-019-0243-8
- Mitra A, MacIntyre DA, Ntrisos G et al. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions. *Nat Commun* 2020; 11 (1): 1999. DOI: 10.1038/s41467-020-15856-y
- Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б., Буян М.С. Сравнительная оценка результатов иммуноцитохимического исследования коэкспрессии p16/Ki-67 среди больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека. *Гинекология*. 2021; 23 (4): 341–5. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200949 [Klinyshkova T.V., Samosudova I.B., Buian M.S. Sravnitel'naia otsenka rezul'tatov immunotsitokhimicheskogo issledovaniia koekspressii r16/Ki-67 sredi bol'nykh s tservikal'nymi intraepitelial'nymi neoplaziiami, assotsirovannymi s virusom papillomy cheloveka. *Ginekologiya*. 2021; 23 (4): 341–5. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200949 (in Russian).]
- Areán-Cuns C, Mercado-Gutiérrez M, Paniello-Alastruey I et al. Dual staining for p16/Ki67 is a more specific test than cytology for triage of HPV-positive women. *Virchows Arch* 2018; 473 (5): 599–606.
- Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol* 2019; 127 (3): 169–80.
- Трегубова А.В., Теврюкова Н.С., Ежова Л.С. и др. Воспроизводимость цитологических диагнозов при оценке жидкостных мазков шейки матки, а также иммуноцитохимической коэкспрессии p16/Ki-67 ручным и автоматическим методом. *Гинекология*. 2022; 24 (6): 499–505. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.202009 [Tregubova A.V., Tevriukova N.S., Ezhova L.S. et al. Vosproizvodimost' tsitologicheskikh diaгнозов pri otsenke zhidkostnykh mazkov sheiki matki, a takzhe immunotsitokhimicheskoi koekspressii r16/Ki-67 ruchnym i avtomaticheskim metodom. *Ginekologiya*. 2022; 24 (6): 499–505. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.202009 (in Russian).]
- Клинышкова Т.В., Миронова О.Н. Влияние инозин пранобекса на экспрессию p16, Ki67 у больных с ВПЧ – ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. *Гинекология*. 2018; 20 (4): 29–34. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.29-34

- [Klinyshkova T.V., Mironova O.N. Vliianie inozin pranobeksa na ekspressiiu r16, Ki67 u bol'nykh s VPCh – assotsirovannymi tservikal'nyimi intraepitelial'nymi neoplaziyami. Ginekologiya. 2018; 20 (4): 29–34. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.29-34 (in Russian).]
16. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Синицына О.В. Экзизионные вмешательства при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки: особенности предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017; 16 (1): 46–54. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-1-46-54 [Podzolkova N.M., Sozaeva L.G., Sinitsyna O.V. Ekstsiionnye vmeshatel'stva pri VPCh-assotsirovannykh zabollevaniyakh sheiki matki: osobennosti predoperatsionnoi podgotovki i posleoperatsionnogo vedeniia bol'nykh. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2017; 16 (1): 46–54. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-1-46-54 (in Russian).]
 17. Kovachev S.M. Immunotherapy in patients with local HPV infection and high-grade squamous intraepithelial lesion following uterine cervical conization. Immunopharmacol Immunotoxicol 2020; 42 (4): 314–8. DOI: 10.1080/08923973.2020.1765374
 18. Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 1–2). Акушерство и гинекология. 2018; 9: 91–8. DOI: 10.18565/aig.2018.9.91-98 [Sukhikh G.T., Ashrafian L.A., Kiselev V.I. et al. Issledovanie effektivnosti i bezopasnosti preparata na osnove diindolmetana u patsientok s tservikal'noi intraepitelial'noi neoplaziei (CIN 1–2). Akusherstvo i ginekologiya. 2018; 9: 91–8. DOI: 10.18565/aig.2018.9.91-98 (in Russian).]
 19. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Костенко Т.И. и др. Современный подход к тактике ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. Гинекология. 2020; 22 (6): 56–61. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200504 [Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Kostenko T.I. et al. Sovremennyi podkhod k taktike vedeniia patsientok s tservikal'noi intraepitelial'noi neoplaziei legkoi stepeni. Ginekologiya. 2020; 22 (6): 56–61. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200504 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Клинышкова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: klin_tatyana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0544-8184; SPIN-код: 3593-9385

Фролова Наталья Борисовна – канд. мед. наук, зав. гинекологическим отд-нием ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина" г. Омск». E-mail: nbfrolova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4393-6904

Поступила в редакцию: 04.09.2023

Поступила после рецензирования: 19.09.2023

Принята к публикации: 28.09.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatiana V. Klinyshkova – D. Sci. (Med.), Professor, Omsk State Medical University. E-mail: klin_tatyana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0544-8184; SPIN code: 3593-9385

Natalia B. Frolova – Cand. Sci. (Med.), Department Head, Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine». E-mail: nbfrolova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4393-6904

Received: 04.09.2023

Revised: 19.09.2023

Accepted: 28.09.2023



Клинический случай

Самоконтроль гликемии: от теории к практике (на примере пациента с сопутствующей онкологической патологией)

Х.С. Астамирова^{1✉}, Р.Т. Сардинов²¹ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр №1», Санкт-Петербург, Россия;²ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия

✉khavra@mail.ru

Аннотация

Важное место в лечении сахарного диабета (СД) занимает самоконтроль глюкозы крови (СКГ). При увеличении частоты СКГ у пациентов с СД происходит улучшение показателей углеводного обмена. Таким образом, СКГ является важным фактором профилактики острых и хронических осложнений СД. Несмотря на то, что в настоящее время широко распространены новые методы измерения уровня гликемии, такие как непрерывное отслеживание уровня гликемической кривой и флеш-мониторинг, они не могут полностью заменить СКГ с помощью глюкометра. Представлены данные о динамике гликемии у пациентки с СД 1-го типа с длительностью заболевания 58 лет до и после внедрения СКГ.

Ключевые слова: компенсация сахарного диабета, глюкометр, сахарный диабет, самоконтроль гликемии, злокачественные новообразования.

Для цитирования: Астамирова Х.С., Сардинов Р.Т. Самоконтроль гликемии: от теории к практике (на примере пациента с сопутствующей онкологической патологией). Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 81–87. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00335

Clinical Case

Self-monitoring of glycemia from theory to practice, using the example of a patient with concomitant cancer pathologies

Havra S. Astamirova^{1✉}, Ruslan T. Sardinov²¹City Consultative and Diagnostic Center No. 1, Saint Petersburg, Russia;²Saint Petersburg Medical and Social Institute, Saint Petersburg, Russia

✉khavra@mail.ru

Abstract

Self-monitoring of blood glucose (BG) levels occupies an important place in the treatment of diabetes mellitus. With an increase in the frequency of self-monitoring of BG, in patients with diabetes, carbohydrate metabolism indicators improve. Thus, self-monitoring of BG is an important factor in the prevention of acute and chronic complications of diabetes. Although new methods for measuring BG levels, such as continuous glycemic curve tracking and flash monitoring, are now widely used, they cannot completely replace BG monitoring with a glucometer. Data are presented on the dynamics of glycemia in a patient with type 1 diabetes, with a disease duration of 58 years, before and after the introduction of self-monitoring of BG.

Key words: compensation for diabetes mellitus, glucometer, diabetes mellitus, self-monitoring of glycemia, malignant neoplasm.

For citation: Astamirova H.S., Sardinov R.T. Self-monitoring of glycemia from theory to practice, using the example of a patient with concomitant cancer pathologies. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (12): 81–87 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00335

Введение

Самоконтроль гликемии (СКГ) занимает важнейшее место в лечении сахарного диабета (СД). Увеличение частоты и раннее начало СКГ у пациентов с СД способствуют улучшению показателей углеводного обмена [1]. Как было отмечено в многочисленных наблюдениях, повышение частоты СКГ у пациентов с СД приводит к значимому улучшению показателей углеводного обмена, а неудовлетворительный контроль неизменно будет приводить к увеличению риска развития острых и хронических осложнений СД.

В результате эти осложнения способствуют увеличению частоты госпитализаций, бремени финансовых затрат при лечении пациентов с СД и в конечном счете – к снижению продолжительности жизни пациентов с СД

[1–4]. Поэтому СКГ является залогом профилактики осложнений СД. Несмотря на развитие и популярность новых методов измерения уровня гликемии, таких как непрерывное мониторирование гликемии, флеш-мониторирование, они являются лишь дополнением к методу СКГ и полностью не могут заменить контроль глюкозы крови (ГК) с помощью глюкометра ввиду многих моментов, таких как доступность, стоимость и т.д. [5–8].

СКГ: от национальных рекомендаций до реальной клинической практики

Согласно российским рекомендациям СКГ для пациентов с СД 1-го типа (СД 1) проводится не менее 4 раз за сутки (до еды и через 2 ч после приема пищи, на ночь, а иногда и ночью). Частота СКГ у пациентов с СД 2-го

типа (СД 2) в первую очередь зависит от вида получаемой терапии, уменьшение числа измерений возможно при использовании препаратов, редко приводящих к развитию гипогликемии. Но если пациент с СД 2 переведен на инсулинотерапию или речь идет о старте терапии, а также при недостижении целевых уровней ГК частота самоконтроля, вероятно, будет сопоставимой с таковой у пациентов с СД 1. При любом типе диабета СКГ дополнительно рекомендован перед и после физических нагрузок, при подозрении на гипогликемию и после ее купирования, а также если предстоят какие-либо действия, потенциально опасные для пациента и окружающих (например, вождение транспортного средства, управление сложными механизмами) [5].

Исходя из реальной клинической практики, большинству наших пациентов требуется в среднем 6–10 проверок ГК в сутки [7]. Однако существует большая разница между частотой СКГ у пациентов с СД в реальной жизни и предписываемой частотой исследования ГК согласно действующим национальным рекомендациям. Так, при обследовании подростков с СД 1 было установлено, что уровень СКГ составил лишь 3,8 раза в сутки, что практически в два раза ниже рекомендованной частоты [9, 10]. При этом возрастание количества измерений ГК было отмечено только в случаях увеличения частоты гипогликемий [11].

Как известно из клинической практики, отсутствие ежедневного СКГ приводит к риску возникновения всех видов гипогликемий, в том числе и тяжелых. Данный факт нашел подтверждение в практике введения пациентов. В течение 1 мес наблюдали пациентов с СД на инсулинотерапии. За время наблюдения фиксировали частоту возникновения эпизодов тяжелой гипогликемии, которая составила 68% в группе у пациентов с СД 1, а в группе пациентов с СД 2 – 19% [12]. Имея возможность проводить СКГ, более 1/2 пациентов установили гипогликемию на основе характерных симптомов, факт гипогликемии не был подтвержден измерением уровня ГК [13]. С другой стороны, если пациенты в сотрудничестве с врачами активно используют данные, полученные при самоконтроле, это приводит не только к улучшению уровня гликемии, но и к повышению физической активности пациентов, так как пациенты не испытывают страх возникновения гипогликемии при физической нагрузке. Данный факт был продемонстрирован при использовании систем суточного мониторинга глюкозы в течение 3 дней в месяц во время 12-недельного наблюдения: в результате отмечались увеличение физической активности и дополнительное снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1% у пациентов с ранее плохим гликемическим контролем [14]. В другом исследовании получили аналогичные эффекты от использования СКГ: увеличение физической активности и снижение на 1,2% HbA_{1c} [15].

При анализе ошибок, которые допускали пациенты, были выявлены следующие наиболее частые:

- не была проведена кодировка глюкометра;
- тест-полоски были введены в глюкометр с ошибкой;

• нанесение крови выполнено с перерывами в связи с неполным заполнением тест-полоски;

• перед измерением ГК не выполнено мытье рук, что могло привести к ложному завышению полученных результатов [16, 17].

При СКГ важно вести дневник самоконтроля. Следует отметить, что в последнее время все более распространенными среди пациентов с СД становятся электронные дневники. Использование их связано с возможностью напоминания, четкой и привлекательной визуализацией данных [18, 19]. Как показывает анализ результатов самоконтроля, несмотря на измерение уровня ГК, данные об этом не заносились в дневник пациента. В то же время были выявлены факты внесения данных, не основанных на измерении ГК [20, 21]. При анализе дневников самоконтроля пациентов с СД 2 за год так же было выявлено отсутствие около 10,0% записей о проведенных при самоконтроле измерениях. Были сопоставлены данные ГК в памяти глюкометров и показатели ГК в дневнике самоконтроля – несовпадение наблюдалось в 16,5% случаев [22].

СКГ включает как измерение уровня ГК, так и корректировку образа жизни или лечения с использованием полученных данных. Поэтому под управлением СД понимают комплекс мероприятий, включающий измерение уровня ГК, ее анализ, который приводит к коррекции полученных неудовлетворительных результатов [23]. В реальной клинической практике только около 1/2 полученных результатов измерений используются для улучшения контроля гликемии [24]. Результаты, полученные при СКГ у пациентов с СД 2, получающих лечение пероральными сахароснижающими препаратами, не использовались как пациентами, так и лечащими врачами для коррекции режима питания или терапии у 15,2% пациентов [25]. Анализ показал, что причинами снижения самоконтроля были как недостаток знаний у пациентов, так и возможные психологические проблемы [26–28].

В настоящее время во всем мире наблюдается опережающий все прогнозы рост числа пациентов с СД. У данной группы пациентов отмечена более высокая частота встречаемости различных злокачественных опухолей. Повышенный уровень ГК может оказывать стимулирующее влияние на пролиферацию злокачественных клеток. Существует множество механизмов, которые объясняют данную взаимосвязь, среди них гипергликемия, гиперинсулинемия, изменения уровня инсулиноподобного фактора роста и т.д. В настоящий момент не все звенья патогенеза ясны, в том числе молекулярные, что связано с полиэтиологичным характером данных заболеваний. Было выявлено, что у пациентов с СД повышен риск рака молочной железы, печени и почек, яичников и колоректального рака [29–32]. Другие авторы не смогли найти четкую взаимосвязь между этими нозологическими формами. Было установлено, что повышение уровня гликемии напрямую связано с увеличением смертности пациентов на фоне СД [6]. На фоне внедрения новых методов лечения пациентов с онкологическими заболеваниями нор-

мализация уровня гликемии, достигнутая благодаря самоконтролю, является дополнительным доступным методом улучшения прогноза онкологических заболеваний у данной группы пациентов.

Современные стандарты для оценки глюкометров

В настоящее время существует несколько стандартов оценки точности глюкометров. Наиболее распространены стандарты Международной организации по стандартизации (ISO) и стандарты Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) [36]. Согласно руководящим документам все глюкометры, которые используются на территории Российской Федерации, должны соответствовать требованиям международного стандарта ISO 15197:2013, где 95% результатов измерений глюкометра находятся в пределах 15% для $ГК \geq 5,6$ ммоль/л и $\pm 0,83$ ммоль/л для $ГК < 5,6$ ммоль/л от референтного метода измерения. При использовании глюкометров в стационаре 99% значений должны находиться в области А и В согласительной решетки ошибок (рис. 1) [37].

Применение оптимальных глюкометров приводит как к уменьшению количества ошибок при измерении уровня ГК, так и повышению уровня мотивации, что, в свою очередь, приведет к достижению целевого уровня самоконтроля и позволит достичь целевых значений гликемии для каждого конкретного пациента. Кроме измерения ГК, для большинства пациентов с СД полезны другие функции, такие как напоминание об измерении ГК, подсказка в их интерпретации при получении значений ГК за пределами допустимого диапазона, использование альтернативных мест для измерения гликемии, повторное нанесение капли крови на тест-полоску из-за недостаточного количества крови в первый раз [37]. Важно помнить, что опираться на полученные уровни ГК возможно только, если глюкометры соответствуют стандарту качества, согласно которому они были одобрены. Но существует вероятность, что при соответствии стандарту качества глюкометры могут не соответствовать международным стандартам. Именно поэтому в настоящее время в современной клинической практике существуют различия в точности используемых глюкометров, которые применяются пациентами [35, 36]. При анализе базы используемых глюкометров было выявлено, что более половины их не соответствуют международным стандартам.

Очень важно оценивать технику проведения самоконтроля не только на начальном уровне, но и регулярно в течение всего наблюдения за пациентом. Только при выполнении правил самоконтроля, которые заключаются в анализе и интерпретации полученных данных как пациентом, так и врачом, глюкометр будет применяться эффективно. По данным наблюдения у пациентов с СД 1, было выявлено, что чем выше частота самоконтроля, тем меньше уровень HbA_{1c} [3]. Вероятно, если пациент редко мониторирует уровень глюкозы, то он не может полноценно использовать по-

Рис. 1. Клинически приемлемые области А и В для оценки уровня гликемии [34].

Fig. 1. Clinically acceptable ranges A and B for estimation of blood glucose levels [35].



лученные данные, что, в свою очередь, приводит к уменьшению частоты самоконтроля. Была изучена группа пациентов с очень низкой частотой самоконтроля – всего один раз в сутки, и установлено, что пациенты из данной группы не предпринимали ничего при гипогликемии и гипергликемии [25]. Пациенты должны понимать, что для достижения целевых значений при самоконтроле необходима коррекция дозы сахароснижающих препаратов, питания и физической активности. Частота самоконтроля устанавливается врачом. Очень важно, чтобы полученные данные сам пациент мог применять для коррекции проводимой терапии [38]. Особенно это важно для пациентов, которые находятся на инсулинотерапии. Для большинства пациентов необходимо измерение ГК 6–10 раз в день. По данным наблюдения группы подростков с СД 1, использование СКГ ассоциировалось с более низким уровнем HbA_{1c} , что также привело к снижению количества острых осложнений СД [40].

При оценке результатов у пациентов, которые ежедневно исследовали уровень гликемии в течение года, но не проводили структурированный контроль динамики уровня HbA_{1c} , как и следовало ожидать, на протяжении наблюдения не было, что говорит о бессмысленных тратах как тест-полосок, так и времени [39]. Согласно метаанализам показано, что применение структурированного контроля гликемии приводило к снижению уровня HbA_{1c} в среднем на 0,3% через полгода наблюдений [41].

Таким образом, для получения положительного эффекта от внедрения СКГ контроль должен проводиться по структурированным программам с конкретными рекомендациями для пациентов.

Параметры, приводящие к изменению точности измерений

Современные глюкометры имеют достаточную точность измерений, а при ошибке измерения они выдают

сообщение об этом, если высока вероятность получения ложных результатов. Медицинские работники, особенно в отделениях анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, должны знать, что в некоторых случаях возможно получение некорректных данных при использовании глюкометра. Если возникает ситуация, когда клинические данные не соответствуют полученным данным, необходимо для проверки уровня гликемии выполнение исследования в сертифицированной лаборатории [42]. В доступных в настоящее время глюкометрах используется электрохимический метод определения концентрации ГК при помощи фермента глюкозооксидазы или глюкозодегидрогеназы [33]. Важно запомнить, что глюкометры с ферментом глюкозооксидаза будут показывать верные значения ГК только у пациентов с нормальным насыщением крови кислородом. Это связано с тем, что на активность данного фермента оказывает влияние кислород. Поэтому повышение его концентрации (например, при проведении оксигенотерапии, определении глюкозы артериальной крови) приводит к ложноотрицательным результатам, а снижение содержания (например, при различных видах гипоксий, у пациентов с хроническими заболеваниями легких, при определении глюкозы венозной крови) – к ложноположительным. Данный недостаток отсутствует у глюкометров, в которых используется в качестве фермента в электрохимической реакции глюкозодегидрогеназа.

Глюкометры имеют широкий диапазон допустимых рабочих температур. Это важно, так как температура окружающей среды может оказывать влияние на скорость электрохимической реакции. При использовании глюкометров вне допустимых температурных пределов на дисплее большинства глюкометров будет сообщение об ошибке [43]. На точность определения уровня глюкозы, при использовании глюкозооксидазного метода оказывают влияние следующие вещества и метаболиты: мочевая кислота, содержание в крови ацетаминофена, леводопы, аскорбиновая кислота, что важно учитывать при сопутствующей патологии и приеме данных препаратов [44].

Выбор глюкометра

Удобным и точным является, например, глюкометр нового поколения Контур Плюс Уан (Contour Plus One). В работе данного глюкометра используется фермент глюкозодегидрогеназа, которая участвует в электрохимической реакции, благодаря чему практически не происходит взаимодействия с лекарственными средствами и биологическими веществами. Также существует возможность определять ГК у пациентов с сопутствующей анемией, так как прибор использует поправку на текущий уровень гематокрита. Его точность даже выше требований, которые предъявляет в настоящий момент действующий международный стандарт ISO 15197:2013 [41]. В основе работы прибора лежит механизм мультимпульсного исследования, при котором капля крови сканируется несколько раз, что приводит к получению более точного результата.

В нем интегрированы несколько полезных инновационных технологий.

Так, технология «Второй шанс» предоставляет возможность в течение 1 мин дополнительно нанести кровь на тест-полоску при ее неполном заполнении в первый раз, что позволяет экономить тест-полоски. Функция «Умная подсветка» позволяет интуитивно понять результаты полученных измерений. Цветовой индикатор, который горит тремя цветами, использует понятный принцип светофора, помогает пациенту мгновенно сориентироваться в полученном результате и при необходимости провести изменения в терапии или образе жизни [40]. Приложение Контур Диабитис (Contour Diabetes) позволяет пациенту совместно с его врачом задать целевые уровни глюкозы, получать обратную связь в виде конкретных значений и цветовой индикации [30]. В век широкого использования гаджетов для многих наших пациентов важным является интеграция глюкометра с мобильным телефоном, данная опция возможна при использовании приложения Контур Диабитис.

Память глюкометра достаточна объемна и позволяет сохранить до 800 измерений, т.е. если проводить измерение ГК 6 раз в день, можно сохранить информацию за 4,5 мес. Существует возможность использования облачного хранилища, что позволяет сохранять неограниченное количество показаний. Сегодня большое значение уделяется безопасности хранения данных, поэтому нужно отметить, что облачное хранилище данного прибора соответствует сертификату ISO 27001. Стандарт ISO/IEC 27001 (ГОСТ Р ИСО/МЭК 27001) – это источник лучших решений при проектировании систем управления, применим в любых организациях. ISO/IEC 27001 – один из наиболее известных стандартов в данной серии, который отвечает всем требованиям систем информационной безопасности. Очень важно, что центр хранения данных расположен непосредственно в России, а встроенные технологии позволяют эффективно защитить персональные данные от несанкционированного доступа извне.

В приложении Контур Диабитис есть опция внесения данных о съеденных продуктах, физической нагрузке, сахароснижающих препаратах. Для полноты сведений возможно использование фотографий приемов пищи, что поможет в непонятных случаях проконсультироваться с врачом и решить конкретную ситуацию. Учитывая широкое распространение медицинских телеконсультаций, используя это приложение, пациент может отправить исчерпывающий отчет врачу, а полнота полученной информации, в свою очередь, приведет к экономии времени, затраченного врачом на консультацию. Удобство использования прибора Контур Плюс Уан было неоднократно продемонстрировано в реальной клинической практике [46]. Высокий уровень конфиденциальности позволяет не только хранить данные в облаке, но и синхронизировать их с несколькими глюкометрами Контур Плюс Уан при использовании их одним пользователем, что, несомненно, удобно, когда па-

пациент использует несколько глюкометров в разных местах, например, на работе и дома. Существует опция удаленного контроля, что, безусловно, важно для родителей, у которых дети страдают СД, а также родственников при контроле за одиночными пожилыми пациентами.

Существующая функция «Мои тенденции» позволяет выявить 14 разных тенденций, своевременно уведомляет пациентов о закономерностях и сопровождается инструкциями к действию по каждой из них. Благодаря этим подсказкам пациенты самостоятельно, еще до визита к врачу, могут принять правильное решение об изменениях в питании, физических нагрузках, приеме сахароснижающих препаратов и совершать другие действия для предотвращения неблагоприятных событий [46].

Использование глюкометра Контур Плюс Уан совместно с приложением Контур Диабитис в реальной клинической практике

Пациентка С., 65 лет, болеет СД 1 в течение 58 лет, дебют СД в 7 лет. На момент обследования у пациентки установлены следующие осложнения СД 1: пролиферативная ретинопатия ОУ; диабетическая дистальная симметричная полинейропатия нижних конечностей, безболевого типа; диабетическая нефропатия; хроническая болезнь почек С3аА2.

Сопутствующие заболевания. Рак левой молочной железы. Левосторонняя радикальная мастэктомия в мае 1991 г. с последующей лучевой и химиотерапией. Билатеральная метастазная опухоль правой молочной железы. Правосторонняя радикальная мастэктомия в мае 1995 г. с последующей химиотерапией. Фолликулярная опухоль паращитовидной железы. Резекция правой доли щитовидной и паращитовидных желез справа в сентябре 2016 г. Первично-множественная злокачественная опухоль (метастазная): рак шейки матки IV стадии (p)T2bNoMo. Состояние после лапароскопической экстирпации матки с придатками, тазовой лимфаденэктомии, оментэктомии от 12.07.2022. Состояние после курса конформной дистанционной лучевой терапии: 25 фракций, разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 50 Гр – на область малого таза, зоны регионарного метастазирования.

В течение жизни и своего длительного стажа СД пациентка пользовалась целым рядом глюкометров, которые были зарегистрированы в РФ. При СКГ (рис. 2) в октябре 2022 г. пациентка находилась лишь 68% времени в целевом диапазоне уровня гликемии. При этом средний уровень гликемии до еды был в пределах 5,5–6,6 ммоль/л, а после еды – 7,2–7,8 ммоль/л.

После того как пациентка начала пользоваться глюкометром Контур Плюс Уан совместно с приложением Контур Диабитис, благодаря возможности контроля гипогликемий или гипергликемий до или после еды у пациентки увеличилось время пребывания в целевом диапазоне гликемии с 68% до 86% (рис. 3). Также наблюдалась положительная тенденция в уровне глике-

Рис. 2. Данные СКГ пациентки С. 1958 года рождения. Fig. 2. SMBG data of patient S. born in 1958

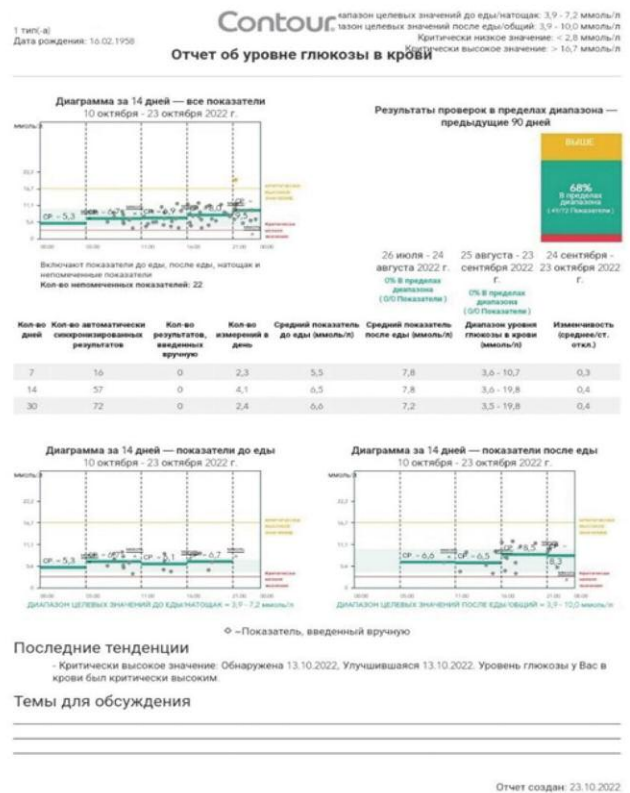
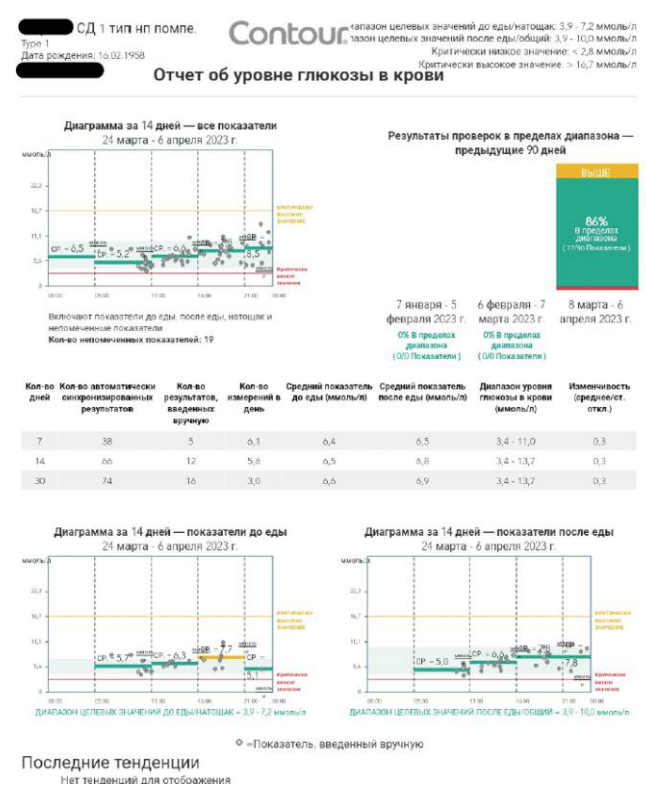


Рис. 3. Данные СКГ пациентки С. 1958 года рождения после применения глюкометра Контур Плюс Уан совместно с приложением Контур Диабитис. Fig. 3. SMBG data of patient S. born in 1958 after using the Contour Plus One glucose meter with the Contour Diabetes app.



мии, который составил 6,4–6,6 ммоль/л натощак и 6,5–6,9 ммоль/л после еды. Следует отметить, что у данной пациентки не менялась сахароснижающая терапия, она все время находилась на помповой инсулинотерапии, активно использовала функцию «Мои тенденции» и подсказки приложения Контур Диабитис. Поэтому изменения в уровнях гликемии связаны только с изменением методики СКГ. Важно отметить, что на фоне применения данной технологии у пациентки улучшилась вариабельность гликемии, что, как известно, является независимым и важным фактором риска прогрессирования осложнений СД.

Заключение

СКГ является эффективным и необходимым компонентом лечения СД. Проведение СКГ увеличивает вероятность соблюдения пациентом и остальных предписаний врача. В настоящее время глюкометр для СКГ должен не только давать точные данные об уровне гликемии, но и использовать современные достижения цифровых технологий, быть интегрирован с приложениями для смартфона или персонального компьютера и содержать функции обработки полученных данных.

Глюкометр, который использует пациент в повседневной практике, должен минимизировать количество ошибок при измерении уровня ГК, а также способствовать по-

вышению мотивации для самоконтроля, в том числе посредством подсказок при получении значений ГК за пределами допустимого диапазона. При его использовании важны правильная интерпретация полученных результатов ГК, а также действия, направленные на их коррекцию. Поэтому СКГ с использованием современных глюкометров должен проводиться вместе с терапевтическим обучением и соблюдением рекомендаций врача, что приведет к значительному улучшению качества жизни и здоровья людей с диабетом и позволит предотвратить развитие острых и хронических осложнений СД.

Вклад авторов. Х.С. Астамирова предложила и разработала концепцию статьи, предоставила данные пациентки, которые легли в основу клинического случая.

Пациентка наблюдается у нее более 20 лет и согласилась на использование ее данных в написании статьи. Р.Т. Сардинов провел обзор литературы о проведении самоконтроля гликемии, рассмотрел особенности использования глюкометров в реальной клинической практике. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов. Статья выполнена благодаря поддержке компании «Асцензия Диабетическая продукция», однако это не оказало влияния на мнение авторов.

Conflict of interest. The article was carried out thanks to the support of the Ascenzia Diabetic Products company, but this did not influence the opinions of the authors.

Литература / References

1. Кононова Ю.А., Бреговский В.Б., Бабенко А.Ю. Проблемы самоконтроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом. Медицинский совет. 2021; 21-1: 140–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-21-1-140-148 [Kononova Yu.A., Bregovsky V.B., Babenko A.Yu. Problems of glycemic self-control in patients with diabetes mellitus. Medical advice. 2021; 21-1: 140–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-21-1-140-148 (in Russian).]
2. Sia HK, Kor CT, Tu ST et al. Self-monitoring of blood glucose in association with glycemic control in newly diagnosed non-insulin-treated diabetes patients: a retrospective cohort study. Sci Rep 2021; 11 (1): 1176. DOI: 10.1038/s41598-021-81024-x
3. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM et al. T1D Exchange Clinic Network. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. Diabetes Care 2013; 36 (7): 2009–14. DOI: 10.2337/dc12-1770
4. Tomah S, Mahmoud N, Mottalib A et al. Frequency of self-monitoring of blood glucose in relation to weight loss and A1C during intensive multidisciplinary weight management in patients with type 2 diabetes and obesity. BMJ Open Diabetes Res Care 2019; 7 (1): e000659. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000659
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й вып. Сахарный диабет. 2023; 26 (2S): 1–231. DOI: 10.14341/DM13042 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. 11th issue Diabetes. 2023; 26 (2S):1–231. DOI: 10.14341/DM13042 (in Russian).]
6. American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. Diabetes Care 2021; 44 (Suppl. 1): S85–S99. DOI: 10.2337/dc21-S007
7. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D et al. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2011; 12 (1): 11–7. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00650.x
8. Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. Diabetologia 2007; 50 (3): 510–5. DOI: 10.1007/s00125-006-0581-0
9. Joo EY, Lee JE, Kang HS et al. Frequency of self-monitoring of blood glucose during the school day is associated with the optimal glycemic control among Korean adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Metab J 2018; 42 (6): 480–7. DOI: 10.4093/dmj.2018.0018
10. Wang X, Luo JF, Qi L et al. Wang HH. Adherence to self-monitoring of blood glucose in Chinese patients with type 2 diabetes: current status and influential factors based on electronic questionnaires. Patient Prefer Adherence 2019; 13: 1269–82. DOI: 10.2147/PPA.S211668
11. Farmer A, Balman E, Gadsby R et al. Frequency of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes: association with hypoglycaemic events. Curr Med Res Opin 2008; 24 (11): 3097–104. DOI: 10.1185/03007990802473062
12. Malkani S, Kotwal A. Frequency and predictors of self-reported hypoglycemia in insulin-treated diabetes. J Diabetes Res 2017; 7425925. DOI: 10.1155/2017/7425925
13. Tan NC, Goh SY, Khoo EY et al. Self-reported hypoglycaemia in insulin-treated patients with diabetes mellitus: results from the Singapore cohort of the International Operations Hypoglycaemia Assessment Tool study. Singapore Med J 2020; 61 (3): 129–36. DOI: 10.11622/smedj.2019081
14. Yoo HJ, An HG, Park SY et al. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2008; 82: 73–9.
15. Allen NA, Fain JA, Braun B, Chipkin SR. Continuous glucose monitoring counseling improves physical activity behaviors of individuals with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. Diabetes Res Clin Pract 2008; 80: 371–9.
16. Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N et al. Accuracy evaluation of four blood glucose monitoring systems in the hands of intended users and trained personnel based on ISO 15197 requirements. Diabetes Technol Ther 2017; 19 (4): 246–54. DOI: 10.1089/dia.2016.0341
17. Olamoyegun MA, Oloyede T, Adewoye OG et al. Pseudohyperglycemia: effects of unwashed hand after fruit peeling or handling on fingertips blood glucose monitoring results. Ann Med Health Sci Res 2016; 6 (6): 362–6. DOI: 10.4103/amhsr.amhsr_396_15
18. Kerkenbush NL, Lasome CE. The emerging role of electronic diaries in the management of diabetes mellitus. AACN Clin Issues 2003; 14 (3): 371–8. DOI: 10.1097/00044067-200308000-00012

19. Bastyr EJ 3rd, Zhang S, Mou J et al. Performance of an electronic diary system for intensive insulin management in global diabetes clinical trials. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17 (8): 571–9. DOI: 10.1089/dia.2014.0407
20. Daniëls NEM, Hochstetbach LMJ, van Zelst C et al. Factors that influence the use of electronic diaries in health care: scoping review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2021; 9 (6): e19536. DOI: 10.2196/19536
21. Given J, O’Kane M, Bunting B, Coates V. Comparing patient generated blood glucose diary records with meter memory in diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2013; 8: 901–13. DOI: 10.1111/dme.12130
22. Given JE, O’Kane MJ, Coates VE et al. Comparing patient generated blood glucose diary records with meter memory in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104 (3): 358–62. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.03.003
23. Марченкова Л.А., Макарова Е.В. Мотивация пациентов в достижении эффективности самоконтроля гликемии при сахарном диабете: проблемы и их решения. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (4): 32–5. [Marchenkova L.A., Makarova E.V. Motivation of patients to achieve effective glycemic self-control in diabetes mellitus: problems and their solutions. *Consilium Medicum*. 2017; 19(4):32–5 (in Russian).]
24. Рунова Г.Е. Самоконтроль гликемии при сахарном диабете: медицинские и психологические аспекты. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 98–102. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.5.98-102 [Runova G.E. Self-control of glycemia in diabetes mellitus: medical and psychological aspects. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 98–102. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.5.98-102 (in Russian).]
25. Grant RW, Huang ES, Wexler DJ et al. Patients who self-monitor blood glucose and their unused testing results. *Am J Manag Care* 2015; 21 (2): e119–e129. Available at: <https://www.ajmc.com/view/patients-who-self-monitor-blood-glucose-and-their-unused-testing-results>
26. Parkin CG, Buskirk A, Hinnen DA, Axel-Schweitzer M. Results that matter: structured vs. unstructured self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97: 6–15. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.03.002
27. Taha NM, Azeaz MA, Razik BGA. Factors affecting compliance of diabetic patients toward therapeutic management. *Med J Cairo Univ* 2011; 79 (1): 211–8. Available at: <http://erepository.cu.edu.eg/index.php/MJCU/article/view/732>
28. Gonzalez JS, Tanenbaum ML, Commissariat PV. Psychosocial factors in medication adherence and diabetes self-management: Implications for research and practice. *Am Psychol* 2016; 71 (7): 539–51. DOI: 10.1037/a0040388
29. Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD. Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19 (6): 793–803. DOI: 10.1530/ERC-12-024
30. Zhang D, Li N, Xi Y et al. Diabetes mellitus and risk of ovarian cancer. A systematic review and meta-analysis of 15 cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130: 43–52. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.04.005
31. Overbeek JA, Kuiper JG, van der Heijden AAWA et al. Sex- and site-specific differences in colorectal cancer risk among people with type 2 diabetes. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34 (2): 269–76. DOI: 10.1007/s00384-018-3191-7
32. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B et al. DECODE Study Group. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia* 2010; 53 (9): 1867–76. DOI: 10.1007/s00125-010-1796-7
33. Рунова Г.Е. Роль самоконтроля гликемии в управлении сахарным диабетом: по материалам рекомендаций Американской диабетической ассоциации (2021). *Медицинский совет*. 2021; 12: 286–92. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-286-292 [Runova G.E. The role of self-monitoring of glycemia in the management of diabetes mellitus: based on the recommendations of the American Diabetes Association (2021). *Medical advice*. 2021; 12: 286–92. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-286-292 (in Russian).]
34. ISO 15197:2013 (E). In vitro diagnostic test systems-requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus.
35. King F, Ahn D, Hsiao V et al. A Review of Blood Glucose Monitor Accuracy. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20 (12): 843–56. DOI: 10.1089/dia.2018.0232
36. Brazg RL, Klaff LJ, Parkin CG. Performance Variability of Seven Commonly Used Self-Monitoring of Blood Glucose Systems: Clinical Considerations for Patients and Providers. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7 (1): 144–52. DOI: 10.1177/193229681300700117
37. Grady M, Lamps G, Shemain A et al. Clinical Evaluation of a New, Lower Pain, One Touch Lancing Device for People With Diabetes: Virtually Pain-Free Testing and Improved Comfort Compared to Current Lancing Systems. *J Diabetes Sci Technol* 2021; 15 (1): 53–9. DOI: 10.1177/1932296819856665
38. Shaw RJ, Yang Q, Barnes A et al. Self-Monitoring Diabetes with Multiple Mobile Health Devices. *J Am Med Inform Assoc* 2020; 27 (5): 667–76. DOI: 10.1093/jamia/ocaa007
39. Young LA, Buse JB, Weaver MA et al. Glucose Self-Monitoring in Non-Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care Settings: A Randomized Trial. *JAMA Intern Med* 2017; 177 (7): 920–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.1233
40. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH et al. Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Significantly Reduces A1C Levels in Poorly Controlled, Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes: Results from the Structured Testing Program Study. *Diabetes Care* 2011; 34 (2): 262–7. DOI: 10.2337/dc10-1732
41. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of Structured versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients with Non-Insulin-Treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12 (1): 183–9. DOI: 10.1177/1932296817719290
42. Sai S, Urata M, Ogawa I. Evaluation of Linearity and Interference Effect on SMBG and POCT Devices, Showing Drastic High Values, Low Values, or Error Messages. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13 (4): 734–43. DOI: 10.1177/1932296818821664
43. Ginsberg BH. Factors Affecting Blood Glucose Monitoring: Sources of Errors in Measurement. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3 (4): 903–13. DOI: 10.1177/193229680900300438
44. Jones LV, Ray A, Moy FM, Buckley BS. Techniques of Monitoring Blood Glucose during Pregnancy for Women with Pre-Existing Diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 5 (5): CD009613. DOI: 10.1002/14651858.CD009613.pub4
45. Bailey TS, Wallace JF, Pardo S et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-Enabled Blood Glucose Monitoring System that Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11 (4): 736–43. DOI: 10.1177/1932296816680829
46. Otto EA, Tannan V. Evaluation of the Utility of a Glycemic Pattern Identification System. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8 (4): 830–8. DOI: 10.1177/1932296814532210

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Астамирова Хавра Сайд-Ахьядовна – врач-эндокринолог высшей категории Санкт-Петербургского Территориального диабетологического центра ГБУЗ ГКДЦ №1. E-mail: khavra@mail.ru; SPIN-код: 9301-0015

Сардинов Руслан Тальгатович – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и пропедевтики внутренних болезней ЧОУ ВО СПбМСИ. E-mail: sardibovr@gmail.com; SPIN-код: 8368-3215

Поступила в редакцию: 08.12.2023

Поступила после рецензирования: 12.12.2023

Принята к публикации: 14.12.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Havra S. Astamirova – endocrinologist, City Consultative and Diagnostic Center No. 1. E-mail: khavra@mail.ru; SPIN code: 9301-0015

Ruslan T. Sardinov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Saint Petersburg Medical and Social Institute. E-mail: sardibovr@gmail.com; SPIN code: 8368-3215

Received: 08.12.2023

Revised: 12.12.2023

Accepted: 14.12.2023

Правила подготовки рукописей для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «Клинический разбор в общей медицине» публикуются клинические разборы, в том числе диагностически сложных случаев. Наряду с клиническими разборами публикуются оригинальные статьи, лекции и обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины, а также интервью с экспертами в различных областях медицины. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, места работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии).

4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где они находятся.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором.

Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.

Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.

Книга: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В:» («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.