



PMJ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
Онкология

MAIN TOPIC
ONCOLOGY



Акинзео®

нетупитант/палоносетрон

ПЕРВАЯ и ЕДИНСТВЕННАЯ
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ и РВОТЫ,
ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,
ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
В ОДНОЙ КАПСУЛЕ 1,2,*



Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-HT₃ рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK₁ рецепторов^{1,3,4,6}

Полный ответ** на применение **Акинзео®** наблюдался у ~90%*** пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином⁵

* Препарат Акинзео показан для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина, и для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренноэметогенной химиотерапии!

** Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)⁶

*** Полный ответ наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу – у 98,5%; в отсроченную фазу – у 90,4%⁶

Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапию и находившихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палоносетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палоносетрон» и 20 мг в группе палоносетрон). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле 1¹

1. Инструкция по медицинскому применению зарегистрированного препарата Акинзео® от 17.08.2020

2. Aapro M, et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084

3. Aapro M, et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33

4. Price K.L, et al. ACS Chem Neurosci. 2016 Dec 21(7(12)):1641-1646.

5. Hesketh P.J, et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346.

6. Gralla R, et al. 2014 pivotal trial as reference

Краткая информация по медицинскому применению препарата АКИНЗЕО®. Регистрационный номер: ЛП-005845. Торговое наименование: Акинзео®. Международное непатентованное наименование (МНН): Нетупитант + палоносетрон. Лекарственная форма: Капсулы, 300 мг + 0,5 мг. Фармакотерапевтическая группа: Противорвотное средство, серотониновых рецепторов (5-HT₃) антагонист. Код АТХ: A04AA055. Показания к применению: Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина; профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии. Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 18 лет. Беременность. С осторожностью: у пациентов со склонностью к увеличению интервала QT. Беременность и период грудного вскармливания: Планирование беременности. Женщинам, планирующим беременность, перед началом приема препарата рекомендуется убедиться в ее отсутствии. Необходимо принимать контрацептивы в течение 1 месяца после окончания терапии препаратом Акинзео®. Беременность. Исследования на животных показали токсическое воздействие нетупитанта на репродуктивную функцию, включая развитие тератогенного эффекта у кроликов. Применение препарата Акинзео® во время беременности противопоказано. Период грудного вскармливания. Неизвестно, выделяются ли палоносетрон или нетупитант в грудное молоко. Риск для новорожденного не исключен. Не следует применять препарат Акинзео® в период грудного вскармливания. После окончания терапии препаратом Акинзео® рекомендуется еще в течение 1 месяца воздерживаться от кормления грудью. Способ применения и дозы: Для перорального применения. Капсулу необходимо проглатывать целиком независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии. При одновременном применении с препаратом Акинзео® рекомендуемая пероральная доза дексаметазона должна быть снижена на 50%. Пациенты пожилого возраста. Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется. Пациенты старше 75 лет должны принимать препарат с осторожностью в связи с длительным периодом полувыведения активных веществ и ограниченным опытом применения у данной группы пациентов. Дети. Эффективность и безопасность применения препарата Акинзео у детей не установлена. Препарат Акинзео® противопоказан у детей младше 18 лет. Пациенты с нарушением функции почек. Коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени не требуется. У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, нуждающихся в гемодиализе, данные по эффективности и безопасности препарата Акинзео® у таких пациентов недоступны. Применение препарата Акинзео® таким пациентам не рекомендуется. Пациенты с нарушением функции печени. Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени препарат Акинзео® следует использовать с осторожностью в связи с ограниченностью данных о применении препарата Акинзео® у данной группы. Побочные эффекты. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты препарата Акинзео® – головная боль (3,8%), запор (3,0%) и усталость (1,2%). Ни один из этих случаев не был серьезным. Профиль безопасности препарата Акинзео® оценивали в трех двойных слепых активно-контролируемых исследованиях у 1169 онкологических, получавших по крайней мере один курс высоко- или умеренноэметогенной химиотерапии. Инфекции и инвазии. Редко: цистит. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Нечасто: нейтропения, лейкоцитоз; редко: лейкопения, лейкоцитоз. Нарушения со стороны обмена веществ и питания. Нечасто: снижение аппетита; редко: гипокалиемия. Нарушения психики. Нечасто: бессонница; редко: острый понос, смена настроения, нарушение сна. Нарушения со стороны нервной системы. Часто: головная боль; нечасто: тошнота; редко: гистестезия. Нарушения со стороны органов чувств. Нечасто: головокружение; редко: конъюнктивит, размытое зрение. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Нечасто: аритмогенная блокада первой степени, кардиомиопатия, нарушение проводимости сердца; редко: аритмия, аtrieвентрикулярная блокада второй степени, блокада ножек пучка Гиса, недостаточность митрального клапана, ишемия миокарда, желудочковая экстрасистолия. Со стороны органов кровообращения. Нечасто: гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы. Нечасто: кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто: запор; нечасто: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота; редко: дисфагия. Нарушения со стороны опорно-двигательной системы. Нечасто: алопеция, крапивница. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани. Редко: боль в спине. Общие нарушения. Часто: усталость; нечасто: астения; редко: жар, боль в груди, изменение вкуса, изменение восприимчивости. Специальные указания. Нечасто: повышение уровня печеночных трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинина в крови, удлинённый интервал QT в ЭКГ; редко: повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатининфосфокиназы в крови, снижение сегмента ST в ЭКГ, отклонение сегмента ST-T в ЭКГ, повышение уровня тропонина. Передозировка. Специальной информации о передозировке препаратом Акинзео при терапии нет. Из-за противорвотной активности нетупитанта и палоносетрона, рвота, вызванная лекарственными средствами, может быть неэффективна. В случае передозировки препаратом Акинзео® ввиду высокого объема распределения нетупитанта и палоносетрона диализ может быть неэффективен. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Запор. Так как палоносетрон может увеличивать время прохождения в кишечнике, пациентов, страдающих от запоров или с признаками подострой непроходимости кишечника, следует наблюдать после приема. Серотониновый синдром. Связанные с случаями серотонинового синдрома с использованием 5-HT₃ антагонистов в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными средствами, (в том числе селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата норэпинефрина и серотонина (ИОЭНС)). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов с серотониновым синдромом. Синдром удлиненного интервала QT. В исследовании ЭКГ у здоровых добровольцев принимавших нетупитант перорально по 200 или 600 мг, в сочетании с палоносетроном, 0,5 мг или 1,5 мг, клинически значимого влияния на параметры ЭКГ выявлено не было. Однако, поскольку препарат Акинзео® содержит антагонист рецепторов 5-HT₃, следует проявлять осторожность при его одновременном приеме с лекарственными средствами, которые увеличивают интервал QT для пациентов, у которых диагностировалось, или может развиться удлинение интервала QT. За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Акинзео®, капсулы, 300 мг + 0,5 мг. ООО «Берлин-Хемия/А. Менарини». Распространяется по лицензии Хелсинг Хельска СА, Швейцария.

Распространяется по лицензии Хелсинг Хельска СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения.

RU-AKY-06-2020-v03-print, Дата одобрения: 26.01.2021

ООО «Берлин-Хемия/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

РМЖ.

Медицинское обозрение

Т. 6, № 6, 2022

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: http://www.rmj.ru

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

Ж.Г. Оганезова

М.В. Челюканова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка
и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электровозоводская, д. 20, стр. 3

Тираж 7 000 экз. Заказ № 319676

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).

Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовСтатьи доступны под лицензией Creative Commons
«Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,614

▲ – на правах рекламы

Свободная цена

Дата выхода в свет

20.09.2022

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Анализ результатов многолетнего
массового скрининга мутаций
в генах *BRCA1/2* у больных
с различными типами злокачественных
новообразований

А.М. Строганова, Н.И. Поспехова,

Д.А. Головина, И.С. Черепанова,

С.Л. Дранко, М.Г. Филиппова

297

Трансректальная полифокальная
биопсия под контролем ультразвуковой
навигации в диагностике рака
предстательной железы

А.Г. Бережной, С.С. Дунаевская, С.И. Аузина

309

Предварительная коагуляция вены,
прилежащей к метастазу колоректального
рака в печени, как способ повышения
эффективности радиочастотной абляции

К.Л. Мурашко, А.М. Юрковский,

В.Г. Сорокин, Д.Г. Громов, Е.В. Тавлуева

314

ОБЗОРЫ

Суррогатные конечные точки
при платинорезистентных
рецидивах рака яичников

А.А. Румянцев, А.С. Тюляндина,

Э.Р. Израелян, М.Ю. Федянин,

С.Л. Гуторов, С.А. Тюляндин

319

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Как достичь баланса между
эффективностью лечения и качеством
жизни пациента с метастатическим
раком молочной железы

Е.В. Артамонова, Е.В. Ткаченко,

Ж. Фрейер, С.Н. Чернядьева

326

Ранний рак желудка:
клиническое наблюдение

О.А. Малихова, В.Е. Рябова,

В.В. Лозовая, А.О. Туманян,

М.А. Крыловецкая, З.В. Халаев

334

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Балязин Виктор Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Баранова Анча, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

Винник Юрий Семенович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Губергриц Наталья Борисовна, профессор, Многопрофильная Клиника Into-Sana, Одесса, Украина

Давтян Тигран Камоевич, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заплатников Константин, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

Ижевская Вера Леонидовна, д.м.н., ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

Калужин Олег Витальевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кинкулькина Марина Аркадьевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баткаев Эдуард Алексеевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Восканян Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Гаврилова Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Горелов Александр Васильевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Демикова Наталья Сергеевна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Драпкина Оксана Михайловна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Кит Олег Иванович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Кунельская Наталья Леонидовна, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

Козлов Иван Генрихович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Лукушкина Елена Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Пивоварова-Рамич Ольга, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

Рудович Наталья, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

Синякова Любовь Александровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., доцент, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Фазылов Вильдан Хайруллаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Шемеровский Константин Александрович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Малли Юдит, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

Окулов Алексей Борисович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Руднов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Сиденкова Алена Петровна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Хак Сайед Атигул, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

Хуснутдинова Эльза Камильевна, член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

Цветко Иван, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

Элой Андерсон, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Russian Medical Inquiry

T. 6, № 6, 2022

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Info»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>

Editor-in-chief

Andrei D. Kaprin

Executive Editor

Yuliya E. Efremova

Scientific Editors

Janna G. Oganezova

Marina V. Chelyukanova

Proof-reader

Vita N. Kalinina

Director of Development

Alexandra M. Shutaya

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

Technical support and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Elektrozavodskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 7,000 copies. Order № 319676

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law

No. 436-FZ «On Protection of Children from Information

Harmful to Their Health and Development»

do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible
for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are
the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does
not always coincide with the views of the authors.



All papers are licensed under a Creative Commons
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

Open price

Date of issue:

September 20, 2022

Contents

ORIGINAL RESEARCH

Review of the results of mass screening for the *BRCA1/2* gene mutations in patients with different types of malignant neoplasms

A.M. Stroganova, N.I. Pospekhova,

D.A. Golovina, I.S. Cherepanova,

S.L. Dranko, M.G. Filippova

297

Ultrasound guided transrectal polyfocal biopsy in prostate cancer diagnosis

A.G. Berezhnuy, S.S. Dunaevskaya, S.I. Auzina

309

Preliminary coagulation of a vein adjacent to colorectal cancer metastases in the liver as a way to increase the effectiveness of radiofrequency ablation

K.L. Murashko, A.M. Yurkovskiy,

V.G. Sorokin, D.G. Gromov, E.V. Tavlujeva

314

REVIEW ARTICLES

Surrogate endpoints in platinum-resistant recurrent ovarian cancer

A.A. Rummyantsev, A.S. Tyulyandina,

E.R. Israelyan, M.Yu. Fedyanin,

S.L. Gutorov, S.A. Tjulandin

319

CLINICAL PRACTICE

How to achieve balance between the efficacy of metastatic breast cancer treatment and the quality of life

E.V. Artamonova, E.V. Tkachenko,

G. Freyer, S.N. Chernyad'eva

326

Early gastric cancer: clinical case

O.A. Malikhova, V.E. Ryabova,

V.V. Lozovaya, A.O. Tumanyan,

M.A. Krylovetskaya, Z.V. Halaev

334

EDITOR-IN-CHIEF

Andrei D. Kaprin, Academician of the Russian Academy of Sciences,
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Lyudmila I. Alekseeva, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Boris Ya. Alekseev, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

Viktor A. Balyazin, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Ancha Baranova, Professor, George Mason University, Fairfax, USA

Aleksei M. Belyaev, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

Andrei F. Verbovoi, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Yurii S. Vinnik, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

Sergei R. Gilyarevskii, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Natal'ya B. Gubergriks, Professor, Multidisciplinary clinic Into-Sana, Odessa, Ukraine

Tigran K. Davtyan, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

Yulia E. Dobrokhotova, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Emel'yanov, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Konstantin Zaplatnikov, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

Vera L. Izhevskaya, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Oleg V. Kalyuzhin, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation
Ivan G. Kozlov, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Marina A. Kinkulkina, Corresponding Member of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Ekaterina V. Kul'chavenya, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Elena F. Lukushkina, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Natal'ya M. Nenasheva, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Andrei Y. Ovchinnikov, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Olga Ramich (Pivovarova), PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

Natalia Rudovich, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

Lyubov' A. Sinyakova, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Elena S. Snarskaya, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Sergei N. Tereshchenko, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

Olga N. Titova, Associate Professor, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Vil'dan Kh. Fazylov, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Konstantin A. Shemerovskii, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Alina Yu. Babenko, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Eduard A. Batkaev, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr A. Vazel', Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Arkadii L. Verfkin, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Sergei E. Voskanyan, Professor, Burnatsyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Svetlana I. Gavrilova, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

Safar I. Gamidov, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Gorelov, Corresponding Member of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Natal'ya S. Demikova, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Oksana M. Drapkina, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Andrei E. Karateev, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Oleg I. Kit, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Natal'ya L. Kunel'skaya, Professor, L.I. Sverzhewsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

Igor' V. Maev, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Judit Mally, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

Sergei V. Nedogoda, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Aleksei B. Okulov, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Vladimir A. Rudnov, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Alena P. Sidenkova, Associate Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Nikolai N. Spirin, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Ol'ga N. Tkacheva, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

Syed Atiqul Haq, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

Elza K. Khusnutdinova, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

Ivan Cvjetko, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Jean Anderson Eloy, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

Svetlana V. Yureneva, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-297-308

Анализ результатов многолетнего массового скрининга мутаций в генах *BRCA1/2* у больных с различными типами злокачественных новообразований

А.М. Строганова¹, Н.И. Поспехова¹, Д.А. Головина¹, И.С. Черепанова²,
С.Л. Дранко¹, М.Г. Филиппова¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
²НОЧУ «МИПМО», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* (*BRCA1/2*) ассоциированы с высоким риском развития рака различных локализаций. В настоящее время определение *BRCA*-статуса у таких больных важно для выбора тактики хирургического лечения и выявления показаний к назначению ряда химиотерапевтических препаратов.

Цель исследования: оценка результатов массового генетического скрининга мутаций в генах *BRCA1/2* у больных с различными типами злокачественных новообразований (ЗНО).

Материал и методы: проанализированы результаты генетического скрининга 5043 пациентов, проходивших лечение с диагнозами: рак молочной железы (РМЖ; n=4216), рак яичников (РЯ; n=481), первично-множественные ЗНО (ПМЗНО; n=174), рак поджелудочной железы (РподЖ; n=96) и рак предстательной железы (РпредЖ; n=75). Всем больным выполнена ДНК-диагностика 8 повторяющихся в российской популяции мутаций в генах *BRCA1/2*. Исследование всей кодирующей последовательности генов *BRCA1/2* выполнено у 655 больных, негативных по мутациям скрининга, с использованием методов анализа кривых плавления с высоким разрешением, секвенирования по Сэнгеру, а также массового параллельного секвенирования.

Результаты и обсуждение: среди 5043 больных ЗНО суммарная частота *BRCA*-мутаций составила 8%. У пациентов с РМЖ частота повторяющихся вариантов составила 6,7%, при двухстороннем РМЖ (ДРМЖ) — 13,5%, в группе РЯ — 17%, в группе ПМЗНО — 13,1%, при РподЖ — 3,1%, среди больных РпредЖ мутаций выявлено не было. Частота мутации с.5266dup в гене *BRCA1* составила 5,63%. Сорок девять (0,97%) пациентов являлись носителями другой характерной для славянских популяций мутации — р.С61G. Остальные варианты обнаруживались гораздо реже (0,1–0,38%).

При анализе кодирующей последовательности генов *BRCA1/2* у 655 пациентов патогенные мутации (класс 5) были обнаружены в 13% случаев. Частота редких вариантов при РМЖ составила 11,1%, при ДРМЖ — 26,5%, при РЯ — 14,9%, при ПМЗНО — 31%, при РподЖ — 2,3%, при РпредЖ — 2,5%. В гене *BRCA1* обнаружена 41 уникальная клинически значимая мутация, 4 из которых повторялись у неродственных больных. В гене *BRCA2* обнаружены 29 уникальных клинически значимых мутаций, 5 из которых повторялись. Также были обнаружены 19 миссенс-мутаций, определяемых согласно базам данных как варианты с неизвестным клиническим значением (класс 3), которые были проанализированы с использованием 7 алгоритмов предсказания патогенности. В результате анализа 5 мутаций в большинстве алгоритмов были оценены как вероятно патогенные или патогенные (класс 4–5), 5 мутаций остаются вариантами с неизвестным значением, 9 вариантов определены как клинически незначимые.

Заключение: российская популяция характеризуется наличием ряда повторяющихся мутаций, при этом частота встречаемости с.5266dup и р.С61G среди больных разными типами ЗНО значительно превышает частоту других вариантов. Анализ повторяющихся вариантов в *BRCA1/2* позволяет выявить примерно 80% носителей патогенных мутаций. Использование диагностической панели, включающей такие варианты, обеспечивает недорогой и чувствительный алгоритм первичного скрининга генов *BRCA1/2*. Последующее исследование всей кодирующей части генов (секвенирование) оправдано в исследованных группах пациентов и позволяет значительно повысить выявляемость патогенных мутаций в генах *BRCA1/2*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мутации *BRCA1*, мутации *BRCA2*, рак молочной железы, рак яичников, злокачественные новообразования.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Строганова А.М., Поспехова Н.И., Головина Д.А. и др. Анализ результатов многолетнего массового скрининга мутаций в генах *BRCA1/2* у больных с различными типами злокачественных новообразований. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(6):297–308. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-297-308.

Review of the results of mass screening for the *BRCA1/2* gene mutations in patients with different types of malignant neoplasms

A.M. Stroganova¹, N.I. Pospekhova¹, D.A. Golovina¹, I.S. Cherepanova²,
S.L. Dranko¹, M.G. Filippova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation
²International Institute of Postgraduate Medical Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: germline mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes are associated with a high risk of developing cancer of various localizations. Currently, the determination of *BRCA* status in such patients is important for choosing surgical tactics and determining indications for the administration of multiple chemotherapy drugs.

Aim: to evaluate the results of mass genetic screening for mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes in patients with various types of malignant neoplasms (MN).

Patients and Methods: the results of genetic screening of 5043 patients who are reviewed in the study. The patients had the following diagnoses: breast cancer (BC, n=4216), ovarian cancer (OC, n=481), multiple primary malignant neoplasms (n=174), pancreatic cancer (n=96) and prostate cancer (n=75). Real-time PCR-based genetic testing for eight recurrent *BRCA1/2* gene mutations specific for the Russian population was performed for all patients. The study of the entire coding sequence of the *BRCA1/2* genes was carried out in 655 patients with negative screening results for mutations using high-resolution melting curve analysis, Sanger sequencing, and massively parallel sequencing.

Results and Discussion: among 5043 cancer patients, the total frequency of *BRCA* mutations was 8%. In patients with BC the recurrent variants accounted for 6.7%, bilateral BC — 13.5%, OC — 17%, multiple primary malignant neoplasms (MPMN) — 13.1%, pancreatic cancer — 3.1%, while in patients with prostate cancer no mutations were found. The frequency of the c.5266dup mutation in the *BRCA1* gene was 5.63%. Forty nine patients (0.97%) were carriers of another mutation — p.C61G, which is specific for the Slavic populations. Other variants were found much less frequently (0.1–0.38%). Thus, screening for common mutations helped to determine the prevalence of each of the variants and proved a high frequency of c.5266dup and p.C61G mutations. The analysis of the coding sequence of the *BRCA1/2* genes in 655 patients revealed pathogenic mutations (class 5) in 13% of cases. The prevalence of rare variants in patients with BC was 11.1%, bilateral BC — 26.5%, OC — 14.9%, MPMN — 31%, pancreatic cancer — 2.3%, and prostate cancer — 2.5%. In the *BRCA1* gene, 41 unique clinically significant mutations were found, and four of them were repeated in unrelated patients. In the *BRCA2* gene, 29 unique clinically significant mutations were found, five of which were repeated. Moreover, 19 missense mutations were detected which, according to the databases, were categorized as variants with unknown clinical significance (class 3). They were analyzed using seven pathogenicity prediction algorithms. As a result, five mutations were interpreted by the most algorithms as likely pathogenic or pathogenic (class 4/5), five mutations were re-assessed as variants with unknown significance, and nine variants were identified as clinically insignificant.

Conclusion: thus, the Russian population is characterized by the presence of multiple recurrent mutations, while in patients with different cancer types the prevalence of c.5266dup and p.C61G is significantly higher than the prevalence of other variants. Analysis of recurrent variants in the *BRCA1/2* genes enables identification of approx. 80% of carriers of the pathogenic mutations. The use of the panel kit which includes such variants is considered as an inexpensive and sensitive algorithm for the first-step screening of the *BRCA1/2* genes. A follow-on investigation of all coding gene regions (sequencing) is feasible for the studied patient groups and can significantly increase the detectability of pathogenic mutations in the *BRCA1/2* genes.

KEYWORDS: *BRCA1* mutations, *BRCA2* mutations, breast cancer, ovarian cancer, malignant neoplasms.

FOR CITATION: Stroganova A.M., Pospekhova N.I., Golovina D.A. et al. Review of the results of mass screening for the *BRCA1/2* gene mutations in patients with different types of malignant neoplasms. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(6):297–308 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-297-308.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* (*BRCA1/2*) увеличивают риск развития рака различных локализаций. Наиболее значительно — на 60–80% — возрастает риск развития одно- и двухстороннего рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ) — примерно на 20–50% [1, 2]. Также у носителей *BRCA*-мутаций повышен риск развития рака предстательной железы (РпредЖ), рака поджелудочной железы (РподЖ), желудка и других вторых первичных опухолей. В то же время определение *BRCA*-статуса у больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) играет важную роль для выбора тактики хирургического лечения и профилактики, а также выявления показаний для назначения таких таргетных препаратов, как PARP-ингибиторы, поскольку опухоли, ассоциированные с *BRCA*-мутацией, высокочувствительны к PARP-ингибиторам и препаратам платины [3].

Интенсивные исследования мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции больных РМЖ и/или РЯ начались в 1996 г. В результате этих работ были идентифицированы частые мутации: в *BRCA1* — c.5266dup (5382inC), c.181T>G (300T>G), c.68_69del (185delAG), c.4035delA (4154delA), c.1961del (2080delA), c.3700_3704del (3819del5), c.3755_3758del (3875del4); в *BRCA2* — c.5946del (6174delT) [4–6]. Выявление повторяющихся в российской популяции мутаций позволило создать диагностическую панель для первичного генетического скрининга пациентов. Однако повторяющиеся мутации в гене *BRCA1* покрывают примерно 70–80% всех мутаций [4–6], а ген *BRCA2* характеризуется широким разнообразием различных мутаций, и единственная мутация c.5946del (6174delT) может быть отнесена к частым. При отсутствии у пациента с РМЖ, РЯ,

РподЖ или РпредЖ частой мутации очевидна необходимость изучения полной кодирующей последовательности обоих генов, особенно при подозрении на наследственный характер заболевания.

Цель исследования: оценка результатов массового скрининга пациентов с различными типами ЗНО с использованием панели первичного генетического скрининга и полного анализа кодирующей последовательности генов *BRCA1* и *BRCA2*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включены результаты молекулярно-генетического тестирования 5043 пациентов, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2018 по 2021 г. Среди обследованных было 4050 больных РМЖ, 166 — двухсторонним РМЖ (ДРМЖ), 481 — РЯ, 175 — первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗНО), одним из которых был РМЖ, РЯ или РподЖ, 96 — РподЖ, 75 — РпредЖ.

Всем пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование носительства частых герминальных мутаций в гене *BRCA1* — c.68_69del, c.1961del, c.3700_3704del, c.3755_3758del, c.4035del, c.5266dup, p.C61G и в гене *BRCA2* — c.5946del. ДНК-диагностика проводилась на образцах периферической крови методом ПЦР в реальном времени с использованием набора реагентов «ОнкоГенетика BRCA» («ДНК-технология», Россия) по инструкции производителя.

Исследование всей кодирующей нуклеотидной последовательности генов *BRCA1/2* выполнено у 655 больных,

из них: 379 — с РМЖ, 49 — с ДРМЖ, 101 — с РЯ, 42 — с ПМЗНО, 44 — с РподЖ и 40 — с РпредЖ. Шестьсот двадцать образцов периферической крови пациентов исследовали с использованием метода анализа кривых плавления с высоким разрешением (HRM-анализ, High Resolution Melting). Для охвата всей кодирующей области и сайтов сплайсинга генов *BRCA1/2* было использовано 84 пары праймеров. ПЦР в реальном времени проводили на ПЦР-анализаторе LightCycler 480 (Roche) с использованием интеркалирующего красителя EvaGreen. Все анализируемые фрагменты, отличающиеся от нормализованной кривой плавления, верифицировали методом секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе GenomeLab GeXP (Beckman Coulter). Тридцать пять образцов были проанализированы методом массового параллельного секвенирования на генетическом анализаторе GeneReader (Quagen) с использованием панели GeneRead QIAact *BRCA1/2* Panel по инструкции производителя.

Выявленные варианты генов были обозначены согласно номенклатуре, представленной в рекомендациях Human Genome Variation Society (HGVS) [7]. Использовали референсную последовательность транскриптов *BRCA1* (NM_007294.3) и *BRCA2* (NM_000059.3).

Для интерпретации обнаруженных вариантов использовали базы данных dbSNP (The Single Nucleotide Polymorphism database) и ClinVar (Clinical Variation). Функциональную значимость обнаруженных миссенс-вариантов оценивали с помощью программ предсказания патогенности PROVEAN (Protein Variation Effect Analyzer), SIFT (Sorting Intolerant from Tolerant), MutationAssessor, PolyPhen-2 (Polymorphism Phenotyping), FATHMM (Functional Analysis through Hidden Markov Models (v2.3), использовали 2 программных алгоритма) и Align-GVGD. Популяционную частоту аллелей оценивали с помощью баз данных проектов ExAC (Exome Aggregation Consortium), 1000G (1000 Genomes Project), The PAGE Study, TOPMed (Trans-Omics for Precision Medicine).

Все нуклеотидные варианты классифицировали по их патогенности согласно рекомендациям консорциума Enigma (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles) [8]: *класс 5* — патогенный (pathogenic); *класс*

4 — вероятно патогенный (likely pathogenic); *класс 3* — неопределенного значения (uncertain significance); *класс 2* — вероятно доброкачественный (likely benign); *класс 1* — доброкачественный (benign).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения «Медицинская статистика» (<https://medstatistic.ru/calculators>). Сравнение частот в разных группах выполняли при помощи двустороннего критерия Фишера и критерия χ^2 с поправкой Йетса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика исследованной группы больных представлена в таблице 1.

Первоначально 5043 пациентам была проведена ДНК-диагностика распространенных в российской популяции мутаций. Было выявлено 403 (8%) пациента с наличием частой герминальной мутации. Среди пациентов с РМЖ частота повторяющихся вариантов составила 6,7% (272 из 4050), при ДРМЖ — 13,5% (23 из 170), в группе РЯ — 17% (82 из 481), в группе ПМЗНО — 13,1% (23 из 175), при РподЖ — 3,1% (3 из 96), среди больных РпредЖ мутаций выявлено не было. Частота повторяющихся мутаций в общей группе и в группах больных с различным диагнозом приведена в таблице 2.

В настоящее время определение мутаций в генах *BRCA1/2* с диагностическими и профилактическими целями приобрело в России широкое распространение. Особенностью российской популяции является значительное преобладание одной *BRCA1*-мутации — с.5266dup (5382delC). Эта мутация с эффектом основателя возникла 1500–1800 лет назад, вероятно, на северо-западной территории России [9]. В нашей выборке больных различными ЗНО выявлено 284 носителя с.5266dup, т. е. частота мутации составила 5,63%. Сорок девять (0,97%) пациентов являлись носителями другой характерной для славянских популяций мутации — р.С61G. Остальные варианты обнаруживались гораздо реже (0,10–0,38%). Схожие показатели встречаемости мутаций описаны в других полномасштабных российских исследованиях [10–12].

Таблица 1. Клинико-генеалогическая характеристика больных

Table 1. Clinical and genealogical characteristics of patients

Характеристика / Characteristic	РМЖ BC (n=4050)	ДРМЖ BBC (n=166)	РЯ OC (n=481)	ПМЗНО MPMN (n=175)	РподЖ Pancreatic cancer (n=96)	РпредЖ Prostate cancer (n=75)
Средний возраст постановки диагноза, лет Mean age at diagnosis, years	47,4±11,1	48,3±9,5	51,1±8,9	50,3±7,4	57,6±10,8	62,6±7,2
Возраст пациентов, лет / Patient age, years	20–82	23–69	35–70	27–72	28–78	49–80
Семейный анамнез + / Family health history +, n (%)	2129 (68,2)	105 (77,8)	247 (76,9)	105 (73,4)	33 (61,1)	49 (73,1)
Семейный анамнез - / Family health history -, n (%)	991 (31,8)	30 (22,2)	74 (23,1)	38 (26,6)	21 (38,9)	18 (26,9)
Семейный анамнез: нет данных Family health history: no data	930	31	160	32	42	8

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: РМЖ — рак молочной железы, ДРМЖ — двусторонний РМЖ, РЯ — рак яичника, ПМЗНО — первично-множественные злокачественные новообразования, РподЖ — рак поджелудочной железы, РпредЖ — рак предстательной железы.

В случае ДРМЖ и ПМЗНО указан возраст постановки первого диагноза; семейный анамнез (+) — ЗНО любой локализации у кровных родственников, семейный анамнез (-) — не отягощенный ЗНО анамнез.

Note. Here and in table 2, table 3: BC — breast cancer, BBC — bilateral BC, OC — ovarian cancer, MPMN — multiple primary malignant neoplasms.

In cases of BBC and MPMN, the age of first diagnosis is specified; family health history (+) — MN of any localization in siblings; family health history (-) — no history of MN.

Таблица 2. Частота повторяющихся мутаций в генах *BRCA1/2* в обследованных группах больных
Table 2. The prevalence of *BRCA1/2* recurrent mutations in the studied patient groups

Группа Group	Всего мутаций, Mutations, total, n (%)	<i>BRCA1</i>								<i>BRCA2</i>
		Количество мутаций / Number of mutations, n (%)								
		<i>c.68-69del</i>	<i>c.1961del</i>	<i>c.3700-3704 del</i>	<i>c.3755-3758 del</i>	<i>c.4035del</i>	<i>c.5266dup</i>	<i>p.C61G</i>	<i>c.5946del</i>	
Всего / Total (n=5043)	403 (8,0)	17 (0,34)	19 (0,38)	6 (0,12)	4 (0,08)	19 (0,38)	284 (5,63)	49 (0,97)	5 (0,10)	
РМЖ / BC (n=4050)	272 (6,70)	8 (0,20)	8 (0,20)	5 (0,12)	3 (0,07)	9 (0,22)	201 (4,97)	34 (0,84)	4 (0,10)	
ДРМЖ / BBC (n=170)	23 (13,50)	-	1 (0,59)	1 (0,59)	-	2 (1,18)	16 (9,41)	3 (1,75)	-	
РЯ / OC (n=481)	82 (17,00)	7 (1,46)	8 (1,67)	-	1 (0,02)	7 (1,46)	50 (10,40)	9 (1,87)	-	
ПМЗНО / MPMN (n=175)	23 (13,10)	2 (1,14)	1 (0,57)	-	-	1 (0,57)	15 (8,57)	3 (1,71)	1 (0,57)	
РподЖ / Pancreatic cancer (n=96)	3 (3,10)	-	1 (1,04)	-	-	-	2 (2,08)	-	-	

Таблица 3. Частота патогенных мутаций в генах *BRCA1/2* в обследованных группах больных
Table 3. The prevalence of *BRCA1/2* pathogenic mutations in the studied patient groups

Ген / Gene	Всего / Total (n=655)	РМЖ / BC (n=379)	ДРМЖ / BBC (n=49)	РЯ / OC (n=101)	ПМЗНО / MPMN (n=42)	РподЖ / Pancreatic cancer (n=44)	РпредЖ / Prostate cancer (n=40)
<i>BRCA1/2</i>	85 (13)	42 (11,1)	13 (26,5)	15 (14,9)	13 (31,0)	1 (2,3)	1 (2,5)
<i>BRCA1</i>	48 (7,3)	21 (5,55)	5 (10,2)	13 (12,9)	9 (21,4)	0	0
<i>BRCA2</i>	37 (5,7)	21 (5,55)	8 (16,3)	2 (2)	4 (9,6)	1 (2,3)	1 (2,5)

Примечание. В скобках указан %.

Note. In brackets the percentage (%) is indicated.

Всего же тестирование 8 частых мутаций позволило выявить 403 (8,0%) носителя мутации. Для разных ЗНО частота мутаций варьировала: от 3,1% при РподЖ и 6,7% при РМЖ до 17,0% при РЯ (РМЖ/РЯ: $\chi^2=62,3$, $p<0,001$). Подобные значения частот получены в российских исследованиях: среди 10 968 больных РМЖ и/или РЯ, протестированных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, частота 4 мутаций (*BRCA1*: 5382insC, 4153delA, 185delAG; *BRCA2*: 6174delT) составила 6% [10], в ФГБУ «РНЦПР» Минздрава России при исследовании 3826 больных РМЖ мутации выявлены в 3,5% случаев [11] и в 3,8% (169 носителей из 4440 обследованных) случаев [12]. Таким образом, скрининговое тестирование частых мутаций в российской популяции позволило более точно определить частоту встречаемости каждой из них, что подтверждает высокую частоту мутаций *c.5266dup* и *p.C61G*.

Отметим, что среди 329 больных ЗНО с выявленной мутацией, которые прошли медико-генетическое консультирование, 40 (12,2%) человек не имели отягощенного онкологического семейного анамнеза, 12 (3,6%) из них на момент постановки диагноза были старше 50 лет. В случае РМЖ среди 230 носителей мутации было 29 (12,6%) пациентов без семейной истории, из которых старше 50 лет было 6 (2,6%) человек. При этом в нашем исследовании к отягощенному семейному анамнезу относились случаи наличия у кровных родственников таких ЗНО, как рак тела матки, рак толстой кишки, рак желудка, лимфома и ряд других, не соответствующих классическому определению наследственного РМЖ/РЯ. То есть существует определенная и не очень малая группа больных, которые, не имея клинических признаков наследственного заболевания РМЖ/РЯ, тем не менее являются носителями патогенной *BRCA*-мутации.

На втором этапе исследования был проведен анализ всей кодирующей последовательности генов *BRCA1/2* у 655 пациентов. Патогенные мутации (класс 5), включающие делеции, вставки, дупликации, нонсенс-мутации и мутации сайта сплайсинга, а также 4 миссенс-мутации, относящиеся к клинически значимым мутациям согласно данным ClinVar и dbSNP, были обнаружены в 85 (13%) случаях. Данные о частотах патогенных вариантов в генах *BRCA1/2* в разных группах больных представлены в таблице 3.

Частота встречаемости редких вариантов в гене *BRCA1* несколько выше, чем в гене *BRCA2*, и составляет в суммарной выборке больных 7,3% и 5,7% соответственно. Однако в случае РЯ мутации обнаружены преимущественно в гене *BRCA1* (13 из 15; 86,67%). При сравнении частот встречаемости вариантов в разных генах между группами РМЖ и РЯ, а также ДРМЖ и РЯ различия статистически значимы ($p<0,05$, $F=0,0154$ и $p<0,05$, $F=0,0163$ соответственно).

В гене *BRCA1* обнаружена 41 уникальная клинически значимая мутация, 4 из которых повторялись. Делеция *c.1510del* встретилась у 4 неродственных пациентов, миссенс-вариант *p.Ser1715Arg* — у 3, а *c.843_846del* и *p.Gln563Ter* повторились дважды (табл. 4).

В гене *BRCA2* обнаружены 29 уникальных клинически значимых мутаций, 5 из которых повторялись. Делеция *c.2808_2811del* встретилась у 4 неродственных пациентов, мутация сайта сплайсинга *c.9117 G>A* — у 3 больных, *c.2653_2656del*, *p.Ile2627Phe* и *c.9097del* повторились дважды (табл. 5).

Наиболее частым типом мутаций в обоих генах были делеции, которые составили 48,8% в гене *BRCA1* и 44,8% в гене *BRCA2*, а также нонсенс-мутации, обнаруженные в 22% и 24,1% соответственно.

Примерами фенотипического проявления редких мутаций в гене *BRCA2* являются родословные семей Л. и К.

Таблица 4. Характеристика редких патогенных мутаций в гене *BRCA1***Table 4.** Characteristics of rare pathogenic mutations in the *BRCA1* gene

Белок (номенклатура HGVS) Protein (HGVS nomenclature)	Положение в кДНК (номенклатура HGVS) cDNA position (HGVS nomenclature)	Экзон Exon	Тип мутации Mutation Type	Reference SNP Report (rs)	Число пациентов Number of patients	Общепопуляционная частота, % / General pop- ulation frequency, %
p.Glu23Argfs	c.66dup	2	Дупликация Duplication	rs80357783	1	0,0008 (1/125568, TOPMED)
p.Cys39Arg	c.115T>C	3	Миссенс-мутация Missence mutation	rs80357164	1	0,0 (0/282180 GnomAD_ exome)
p.Ser267Ter	c.800C>G	11	Нонсенс-мутация Nonsense mutation	rs80357392	1	0,0 (0/78702, PAGE_STUDY)
p.Ser282Tyrfs	c.843-846del	11	Делеция / Deletion	rs80357919	2	Нет данных / N/A
p.Leu283Ter	c.848T>A	11	Нонсенс-мутация Nonsense mutation	rs273902792	1	0,0 (0/78700, PAGE_STUDY)
p.Val340Glyfs	c.1016dupA	11	Дупликация / Duplication	rs80357569	1	Нет данных / N/A
p.His437Metfs	c.1308delT	11	Делеция / Deletion	Новая / new	1	Нет данных / N/A
p.Arg446Serfs	c.1335-1336del	11	Делеция / Deletion	rs80357978	1	Нет данных / N/A
p.Leu502Alafs	c.1504-1508del	11	Делеция / Deletion	rs80357888	1	0,0012 (3/251068, GnomAD_ exome)
p.Arg504Valfs	c.1510del	11	Делеция // Deletion	rs80357908	4	0,0004 (1/251044, GnomAD_ exome)
p.Gln534Argfs	c.1600del	11	Делеция / Deletion	rs869320776	1	Нет данных / N/A
p.Gln563Ter	c.1687C>T	11	Нонсенс-мутация Nonsense mutation	rs80356898	2	0,0041 (5/121058, ExAC)
p.Leu625_Val626insTer	c.1875del	11	Делеция / Deletion	rs398122646	1	Нет данных / N/A
p.Ser628Glyfs	c.1881-1884del	11	Делеция / Deletion	rs80357567	1	0,0004 (1/251202, GnomAD_ exome)
p.Lys653Serfs	c.1953-1956del	11	Делеция / Deletion	rs80357526	1	0,0008 (1/125568, TOPMED)
p.Gln759Ter	c.2275C>T	11	Нонсенс-мутация Nonsense mutation	rs80356999	1	0,0004 (1/251178, GnomAD_ exome)
p.Leu785Ter	c.2354T>A	11	Нонсенс-мутация Nonsense mutation	rs397508961	1	Нет данных / N/A
p.Ser864Ter	c.2591C>G	11	Нонсенс-мутация Nonsense mutation	rs80357003	1	Нет данных / N/A
p.Glu881Aspfs	c.2643del	11	Делеция / Deletion	rs397508989	1	Нет данных / N/A
p.Thr884Glyfs	c.2649-2650insGGCA	11	Вставка / Insertion	rs886038003	1	Нет данных / N/A
p.Glu907Lysfs	c.2719-2722del	11	Делеция / Deletion	rs80357731	1	Нет данных / N/A
p.Thr967Leufs	c.2898del	11	Делеция / Deletion	rs886038005	1	Нет данных / N/A
p.Met1014Lysfs	c.3030-3040dup	11	Дупликация / Duplication	-	1	Нет данных / N/A
p.Gly1077Alafs	c.3228-3229del	11	Делеция / Deletion	rs80357635	1	0,0004 (1/250376, GnomAD_ exome)
p.Met1083Ter	c.3247-3251del	11	Делеция / Deletion	rs1135401859	1	Нет данных / N/A
p.Lys1109Serfs	c.3326-3329del	11	Делеция / Deletion	rs80357575	1	Нет данных / N/A
p.Lys1109Asnfs	c.3327-3330del	11	Делеция / Deletion	новая	1	Нет данных / N/A
p.Glu1210Argfs	c.3627dup	11	Дупликация / Duplication	rs80357729	1	0,0008 (2/251268, GnomAD_ exome)
p.Val1234Glnfs	c.3700-3704del	11	Делеция / Deletion	rs80357609	1	Нет данных / N/A
p.Glu1257Glyfs	c.3770-3771del	11	Делеция / Deletion	rs80357579	1	0,0008 (2/251226, GnomAD_ exome)
p.Gln1323fs	c.3968-3971del	11	Делеция / Deletion	rs886040181	1	Нет данных / N/A
p.Thr1677Ilefs	c.5030-5033del	17	Делеция / Deletion	rs80357862	1	Нет данных / N/A
in-frame Ex 18 skipping r.5075-5152del	c.5075-1G>A	17 интрон	Мутация сайта сплайсинга Splicing site mutation	rs1800747	1	Нет данных / N/A

Окончание таблицы 4
Table 4 (continued)

Белок (номенклатура HGVS) Protein (HGVS nomenclature)	Положение в кДНК (номенклатура HGVS) cDNA position (HGVS nomenclature)	Экзон Exon	Тип мутации Mutation Type	Reference SNP Report (rs)	Число пациентов Number of patients	Общепопуляционная частота, % / General population frequency, %
p.Gly1706Glu	c.5117G>A	18	Миссенс-мутация Missense mutation	rs80356860	1	0,02 (1/4480, Estonian)
p.Ser1715Arg	c.5145C>G	18	Миссенс-мутация Missense mutation	rs80357094	3	Нет данных / N/A
in-frame Ex 18 skipping r.5075-5152del	c.5152+1G>T	18 интрон	Мутация сайта сплайсинга Splicing site mutation	rs80358094	1	Нет данных / N/A
skipping of exon 19	c.5153-2del	18 интрон	Мутация сайта сплайсинга Splicing site mutation	rs273901746	1	0,008 (1/12518, GO-ESP)
p.Gln1721Ter	c.5161C>T	19	Нонсенс-мутация Nonsense mutation	rs878854957	1	Нет данных / N/A
p.Arg1751Ter	c.5251C>T	20	Нонсенс-мутация Nonsense mutation	rs80357123	1	0,0012 (3/251492, GnomAD_exome)
?	c.5407-1G>A	22 интрон	Мутация сайта сплайсинга Splicing site mutation	rs80358029	1	Нет данных / N/A
p.Arg1835Ter	c.5503C>T	24	Нонсенс-мутация Nonsense mutation	rs41293465	1	0,0012 (3/251278, GnomAD_exome)

Note. N/A — not available.

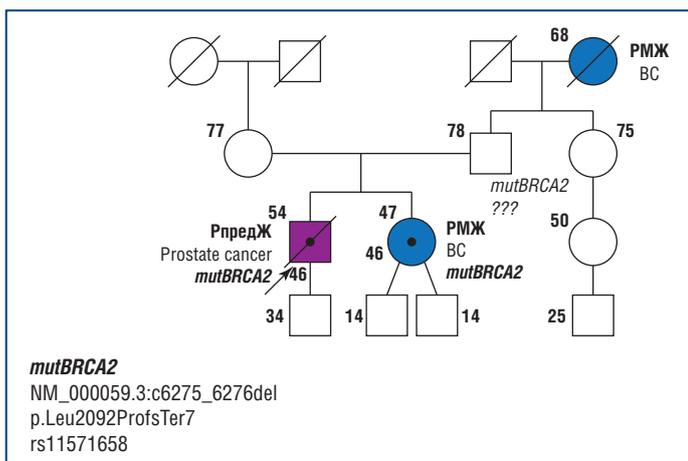


Рис. 1. Родословная семьи Л. с редкой мутацией в гене BRCA2

Fig. 1. Pedigree of the family L. with a rare BRCA2 mutation

В родословной семье Л. мутация p.Leu2092Profs манифестировала у пациента с РпредЖ в молодом возрасте (46 лет), к моменту выявления мутации процесс имел распространенный характер и, несмотря на назначение олапариба, спустя 8 мес. пациент умер. Через 3 года РМЖ (тройной негативный фенотип) был диагностирован у его сестры. В процессе обследования была выявлена аналогичная мутация в гене BRCA2 и проведено комплексное лечение, включая профилактическую мастэктомию контралатеральной молочной железы с реконструкцией. В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением, учитывая ее желание, планируется выполнение профилактической сальпингоовариоэктоми (рис. 1).

В родословной семье К. редкая мутация в гене BRCA2 была выявлена у пациентки с диагнозом РподЖ. Надо отметить, что ни по возрасту манифестации (63 года),

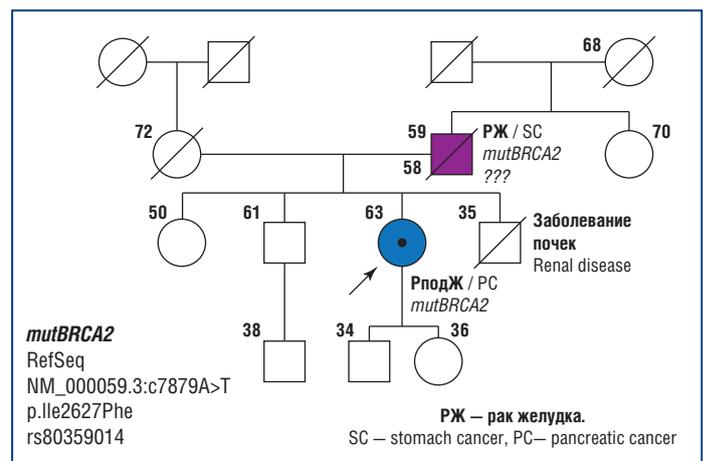


Рис. 2. Родословная семьи К. с редкой мутацией в гене BRCA2

Fig. 2. Pedigree of the family K. with a rare BRCA2 mutation

ни по семейному анамнезу пациентка не соответствовала показаниям для молекулярно-генетического тестирования генов BRCA1/2, выполненного в рамках научного исследования, в котором тестировали всех пациентов с данным диагнозом (рис. 2).

Таким образом, расширенная ДНК-диагностика генов позволила выявить 70 уникальных мутаций (41 BRCA1 и 29 BRCA2), 9 из которых повторялись у неродственных больных. Частота мутации c.1510del в гене BRCA1 и мутации c.2808_2811del в гене BRCA2 в нашей выборке составила 0,61%, что превышает частоты встречаемости 6 частых мутаций, за исключением c.5266dup и p.C61G. Мутация c.1510del (BRCA1) с частотой 0,34% (1/290) описана в работе Е.И. Новиковой и соавт. [12]. В исследованной группе больных РМЖ/РЯ в Чехии ее частота составила 0,1% (7 семей из 7400) [13], в польско-украинской выборке — 0,22% (1/460) [14]. Что касается повторяющейся мутации c.2808_2811del в BRCA2

Таблица 5. Характеристика редких патогенных мутаций в гене *BRCA2***Table 5.** Characteristics of rare pathogenic mutations in the *BRCA2* gene

Белок Protein	Положение в кДНК cDNA position	Экзон Exon	Тип мутации Mutation type	Reference SNP Report (rs)	Число пациентов Number of patients	Общепопуляционная частота, % / General pop- ulation frequency, %
p.Lys68Serfs	c.203-218del	3	Делеция / Deletion	rs1064792960	1	Нет данных / N/A
p.Glu83Ter	c.247G>T	3	Нонсенс-мутация Nonsense mutation	rs886040428	1	Нет данных / N/A
p.Val323Lysfs	c.966dup	10	Дупликация / Duplication	-	1	Нет данных / N/A
p.His334Profs	c.998dup	10	Дупликация / Duplication	rs397507437	1	Нет данных / N/A
p.Asp885Metfs	c.2653-2656del	11	Делеция / Deletion	rs80359340	2	0,0009 (2/228720, GnomAD_ exome)
p.Ala938Profs	c.2808-2811del	11	Делеция / Deletion	rs80359351	4	0,0008 (2/250852, GnomAD_ exome)
p.Leu967Argfs	c.2897-2898del	11	Делеция / Deletion	rs80359361	1	Нет данных / N/A
p.Gln1371Ter	c.4111C>T	11	Нонсенс-мутация Nonsense mutation	rs80358659	1	0,003 (2/78700, PAGE_ STUDY)
p.Ile1470Lysfs	c.4409-4410del	11	Делеция / Deletion	rs80359446	1	0,0008 (1/119318, ExAC)
p.Asn1544Lysfs	c.4631dup	11	Дупликация / Duplication	rs80359460	1	0,0008 (1/120458, ExAC)
p.Leu2092Profs	c.6275-6276del	11	Делеция / Deletion	rs11571658	1	0,0037 (9/243532, GnomAD_ exome)
p.Pro2114Glnfs	c.6341delC	11	Делеция / Deletion	-	1	Нет данных / N/A
p.Glu2198Asnfs	c.6591-6592del	11	Делеция / Deletion	rs80359605	1	0,0004 (1/246418, GnomAD_ exome)
p.Tyr2215Terfs	c.6645-6648del	11	Делеция / Deletion	rs886040672	1	Нет данных / N/A
p.Pro2334Thrfs	c.6998dup	13	Дупликация / Duplication	rs754611265	1	0,0004 (1/249368, GnomAD_ exome)
p.Pro2334Thrfs	c.6999insT	13	Инсерция / Insertion	rs886040680	1	Нет данных / N/A
p.Ile2627Phe	c.7879A>T	17	Миссенс-мутация Missense mutation	rs80359014	2	0,00 (0/78702, PAGE_ STUDY)
p.Asp2723Gly	c.8168A>G	18	Миссенс-мутация Missense mutation	rs41293513	1	0,000 (0/78698, PAGE_ STUDY)
p.Trp2788Ter	c.8364G>A	19	Нонсенс-мутация Nonsense mutation	rs397507981	1	Нет данных / N/A
p.Ile2840Tyrfs	c.8518del	20	Делеция / Deletion	rs886040780	1	Нет данных / N/A
p.Gln2899Ter	c.8695C>T	21	Нонсенс-мутация Nonsense mutation	rs397507411	1	0,000 (0/78702, PAGE_ STUDY)
p.Trp2970Ter	c.8909G>A	22	Нонсенс-мутация Nonsense mutation	-	1	Нет данных / N/A
p.Ala3028Valfs	p.9083-9086insTTAG	23	Инсерция / Insertion	-	1	Нет данных / N/A
p.Thr3033Asnfs	c.9097dup	23	Дупликация / Duplication	rs397507419	1	0,0008 (1/125568, TOPMED)
p.Thr3033fs	c.9097del	23	Делеция / Deletion	rs397507419	2	Нет данных / N/A
p.Pro3039Pro (Val2985Glyfs*3)	c.9117 G>A	23	Мутация сайта сплайсинга Splicing site mutation	rs28897756	3	0,0004 (1/248378, GnomAD_ exome)
p.Thr3085fs	c.9253del	24	Делеция / Deletion	rs80359752	1	0,0008 (1/125568, TOPMED)
p.Ala3140Phefs	c.9418-9425del	25	Делеция / Deletion	-	1	Нет данных / N/A
p.Gln3299Ter	c.9895C>T	27	Нонсенс-мутация Nonsense mutation	rs1555289997	1	Нет данных / N/A

(описывается также как c.2806_2809delAAAC), то она обнаружена в исследованиях А. Соколенко и соавт. [10] (частота 0,25%), в Чехии (частота 0,35%) [13], в польской выборке (частота 0,1%) [15]. Эта мутация встречается также в европейских популяциях и не имеет эффекта основателя, располагаясь в «горячей точке» гена (*hot spot*) [16]. Частоты новых

повторяющихся вариантов в славянских выборках больных (при отсутствии распространенных мутаций) представлены в таблице 6.

Проведенный анализ наличия в российской популяции новых вариантов генов *BRCA* позволил выявить 8 мутаций, частота встречаемости которых сопоставима с ча-

Таблица 6. Частота (в %) новых повторяющихся *BRCA*-мутаций в различных исследованиях
Table 6. Frequency (in %) of new repeated *BRCA* mutations in various studies

Мутация Mutation	Собственные данные Authors' own data, n=655	[10] n=785	[11] n=193	[12] n=290	[13] n=6846	[15] n=696	[14] n=410	Суммарная частота (4 российские выборки) Aggregate frequency (4 Russian samples), n=1923
<i>BRCA1</i>								
c.1510del	0,61	-	-	0,34	0,1	-	0,24	0,26
c.843-846del	0,3	0,13	-	-	0,1	-	0,24	0,16
p.Gln563Ter	0,3	0,13	0,52	0,34	0,5	0,14	-	0,26
p.Ser1715Arg	0,46	-	-	-	-	0,86	-	0,16
p.Arg1563Ter (c.4689C>G)	-	0,38	-	0,69	0,1	0,29	-	0,26
p.Arg1699Trp (c.5095C>T)	-	0,38	-	-	-	-	-	0,16
p.Gly1706Glu (c.5117G>A)	0,15	0,38	-	-	-	-	-	0,21
c.5177-5180delGAAA	-	0,51	-	-	0,03	0,29	0,49	0,21
p.Arg1751Ter (c.5251C>T)	-	0,76	-	-	0,2	-	-	0,31
<i>BRCA2</i>								
c.2808-2811del	0,61	0,25	-	-	0,35	0,14	-	0,31
c.2653-2656del	0,3	0,51	-	-	-	-	-	0,31
p.Ile2627Phe	0,3	0,38	-	-	-	-	-	0,26
c.9097del	0,3	-	-	-	-	0,14	0,24	0,1
c.9117G>A	0,46	-	0,52	0,34	-	-	-	0,26
c.6999dupA	-	0,51	-	-	-	-	-	0,21
p.Arg2336His (c.7007G>A)	-	0,38	0,52	0,34	-	0,29	-	0,26

стотами мутаций c.68_69del, c.1961del, c.3700_3704del, c.4035del и превышает частоту мутаций c.3755_3758del (*BRCA1*), c.5946del (*BRCA2*), составляя 0,26–0,31% (в таблице 6 выделены жирным шрифтом).

Также у 19 (2,9%) пациентов были обнаружены гетерозиготные варианты (в основном миссенс-мутации), встречающиеся с низкой частотой или незарегистрированные в общепопуляционных базах данных (табл. 7). Согласно результатам баз данных ClinVar и dbSNP большая часть этих мутаций определяется как вариант с неизвестным клиническим значением (класс 3), в ряде случаев интерпретация значимости носит противоречивый характер.

Все миссенс-мутации в генах *BRCA1/2* с неизвестным клиническим значением были проанализированы с использованием 7 алгоритмов предсказания патогенности. В результате анализа 3 мутации в *BRCA1* и 2 мутации в *BRCA2* по большинству алгоритмов были оценены как вероятно патогенные или патогенные (класс 4–5), 5 мутаций остаются вариантами с неизвестным значением, 9 вариантов определены как клинически незначимые (табл. 8).

В работе [13] мутация p.Cys24Tyr в гене *BRCA1* также отнесена к классу 4, патогенность мутации p.His2623Arg в гене *BRCA2* подтверждена в ряде исследований [17, 18]. Вариант p.Glu2918Val (*BRCA2*) обнаружен у 32-летнего пациента с РподЖ. Нуклеотидная замена c.8753A>T затрагивает канонический сайт сплайсинга, однако оценка влияния этой замены на процесс сплайсинга в настоящее время экспериментально не проведена. Экспериментальная оценка функциональной значимости мутаций p.Ser184Phe и p.Trp1718Arg (*BRCA1*) в настоящее время также не проведена.

Помимо вышеперечисленных вариантов мутаций в генах *BRCA1/2* были обнаружены известные частые или редкие миссенс-мутации, которые в настоящее время, согласно результатам баз данных ClinVar, BIC database и Ensembl, являются непатогенными и не имеющими клинического значения (класс 1–2) (табл. 9).

Основываясь на полученных нами данных и анализе источников литературы, посвященных аналогичной теме, мы предлагаем следующий возможный алгоритм ДНК-диагностики мутаций в генах *BRCA1/2*.

Первый этап: тестирование двух частых *BRCA1*-мутаций c.5266dupC и p.C61G у всех больных РМЖ, РЯ, ПМЗНО вне зависимости от семейного анамнеза, возраста и национальности. Мы показали, что 12–13% больных не имеют отягощенного семейного анамнеза, и больные с возрастом манифестации старше 50 лет могут быть носителями мутации. Хотя мутации c.5266dupC и p.C61G имеют славянское происхождение, они широко распространены в стране и обнаруживаются у пациентов иных национальностей. Такой тест дает возможность выявлять значительную часть носителей *BRCA1*-мутаций при низкой стоимости и малой трудоемкости исследования.

Второй этап: тестирование других часто встречающихся мутаций. К таким можно отнести следующие: в *BRCA1* — c.68_69del (185delAG), c.4035del (4154delA), c.1961del (2080delA), c.3700_3704del (3819del5), c.1510del, p.Gln563Ter, p.Arg1563Ter; в *BRCA2* — c.2808_2811del, c.2653_2656del, p.Ile2627Phe, c.9117G>A (p.Pro3039Pro), p.Arg2336His. Диагностика 12 мутаций позволит выявить еще примерно 4–5% носителей, а стоимость и трудоемкость анализа также невелики.

Таблица 7. Характеристика редких *BRCA*-мутаций с неизвестным значением**Table 7.** Characteristics of rare *BRCA* mutations with unknown significance

Белок Protein	Положение в кДНК cDNA position	Экзон Exon	Тип мутации Mutation type	Reference SNP Report (rs)	Популяцион- ная частота Population frequency, %	Класс мутации Mutation class	Число па- циентов Number of patients	Примечание Note
<i>BRCA1</i>								
p.Cys24Tyr	c.71G>A	2	Миссенс-мута- ция / Missense mutation	rs80357198	Нет данных N/A	3	1	-
p.Ser184Phe	c.551C>T	9	Миссенс-мута- ция / Missense mutation	rs878854961	Нет данных N/A	3	1	-
p.Ser289Asn	c.866G>A	11	Миссенс-мута- ция / Missense mutation	rs776999497	0,0004	3	1	-
p.Leu481Val	c.1441C>G	11	Миссенс-мута- ция / Missense mutation	rs1397842308	Нет данных N/A	2-3	1	-
Ala1277Val	c.3830C>T	11	Миссенс-мута- ция / Missense mutation	rs730881489	Нет данных N/A	3	1	-
p.Val1532Ile	c.4594G>A	15	Миссенс-мута- ция / Missense mutation	rs786201658	0,003	3	4	-
p.Thr1677Ser	c.5030C>G	17	Миссенс-мута- ция / Missense mutation	-	Нет данных N/A	Нет данных N/A	1	-
p.Trp1718Arg	c.5152T>C	18	Миссенс-мута- ция / Missense mutation	rs1567769155	Нет данных N/A	3	1	-
<i>BRCA2</i>								
Делеция 3 экзона (кодоны 23-106) Exon 3 deletion (codons 23-106)	c.68-7del	2 ин- трон / intron 2	Делеция Deletion	rs276174878	1,074	1, 3	1	Вместе с p.Gly1194Asp Together with p.Gly1194Asp
p.Arg118His	c.353G>A	4	Миссенс-мута- ция / Missense mutation	rs80358603	0,0032	3	1	-
p.Ser384Phe	c.1151C>T	10	Миссенс-мута- ция / Missense mutation	rs41293475	0,0755	1-3	3	-
p.Lys724Ile	c.2171A>T	11	Миссенс-мута- ция / Missense mutation	-	Нет данных N/A	Нет данных N/A	1	-
p.Pro920Ser	c.2758C>A	11	Миссенс-мута- ция / Missense mutation	rs397507293	0,01	3	1	-
p.Glu1146Gly	c.3437A>G	11	Миссенс-мута- ция / Missense mutation	rs80358588	0,0004	3	1	-
p.Gly1194Asp	c.3581G>A	11	Миссенс-мута- ция / Missense mutation	rs28897721	0,0084	1-3	1	Вместе с c.68-7del Together with c.68-7del
p.Ala1237Pro	c.3709G>C	11	Миссенс-мута- ция / Missense mutation	rs398122770	0,0004	3	1	-
p.Lys1690Asn	c.5070A>C	11	Миссенс-мута- ция / Missense mutation	rs56087561	0,0221	1-3	1	-

Окончание таблицы 7

Table 7 (continued)

Белок Protein	Положение в кДНК cDNA position	Экзон Exon	Тип мутации Mutation type	Reference SNP Report (rs)	Популяцион- ная частота Population frequency, %	Класс мутации Mutation class	Число па- циентов Number of patients	Примечание Note
<i>BRCA2</i>								
p.His2623Arg	c.7868A>G	17	Миссенс-мута- ция / Missense mutation	rs80359012	Нет данных N/A	3–4	2	-
p.Ala2911Val	c.8732C>T	21	Миссенс- мутация Missense mutation	rs80359130	0,0008	3	1	Вместе с p.Glu- 2918Val Together with p.Glu2918Val
p.Glu2918Val	c.8753A>T	21	Миссенс- мутация, мутация сайта сплайсинга? Missense mutation of splicing site?	rs1593935038	Нет данных N/A	3	1	Вместе с p.Ala- 2911Val Together with p.Ala2911Val
p.Ser3366Asnfs	c.10095delCinsGAATTATATCT	27	Комплексная мутация Complex mutation	rs276174803	Нет данных N/A	1–3	2	-

Таблица 8. Результаты анализа функциональной значимости выявленных миссенс-мутаций в генах *BRCA1/2*Table 8. Results of the analysis of functional significance of the identified missense mutations in the *BRCA1/2* genes

Мутация Mutation	PROVEAN	SIFT	Mutation Assesor	PolyPhen2	Align GVGD	FATHMM (2 алгоритма) FATHMM (2 algorithms)	Предполагаемый класс мутации Probable mutation class
<i>BRCA1</i>							
p.Cys24Tyr	Neutral	Damaging	High	probably damaging	Class C65	Damaging	4–5
p.Ser184Phe	Neutral	Damaging	Medium	Probably damaging	Class C15	Damaging	4
p.Ser289Asn	Neutral	Damaging	Medium	Possibly damaging	Class C0	Damaging	3
p.Leu481Val	Deleterious	Damaging	Medium	Probably damaging	Class C0	Damaging / Tolerated	3
Ala1277Val	Neutral	Tolerated	Low	Benign	Class C0	Damaging / Tolerated	1–2
p.Val1532Ile	Neutral	Tolerated	Low	Benign	Class C0	Damaging/Tolerated	1–2
p.Thr1677Ser	Neutral	Tolerated	Neutral	Benign	Class C0	Tolerated	1–2
p.Trp1718Arg	Neutral	Damaging	Medium	Probably damaging	Class C65	Damaging	4–5
<i>BRCA2</i>							
p.Arg118His	Neutral	Tolerated	Neutral	Probably damaging	Class C0	Tolerated	1–2
p.Ser384Phe	Neutral	Damaging	Low	Benign	Class C0	Tolerated	1–2
p.Lys724Ile	Deleterious	Damaging	Low	Probably damaging	Class C0	Damaging/Tolerated	3
p.Pro920Ser	Deleterious	Tolerated	Low	Benign	Class C0	Damaging/Tolerated	1–2
p.Glu1146Gly	Neutral	Tolerated	Neutral	Benign	Class C0	Tolerated	1–2
p.Gly1194Asp	Neutral	Tolerated	Low	Benign	Class C0	Tolerated	1
p.Ala1237Pro	Deleterious	Damaging	Medium	Probably damaging	Class C0	Damaging	3
p.Lys1690Asn	Deleterious	Damaging	Medium	Probably damaging	Class C0	Damaging	3
p.His2623Arg	Neutral	Damaging	Medium	Probably damaging	Class C25	Damaging	4–5
p.Ala2911Val	Neutral	Tolerated	Low	Possibly damaging	Class C0	Tolerated	1–2
p.Glu2918Val	Neutral	Damaging	Medium	Possibly damaging	Class C35	Damaging/Tolerated	4–5

Третий этап: поиск мутаций в генах методом массового параллельного секвенирования. Ввиду высокой в настоящее время стоимости такого исследования, в рамках ОМС показанием к его назначению служат клинические признаки наследственного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в российской популяции выявлены повторяющиеся мутации, возникновение которых в большинстве случаев связано, вероятно, с эффектом основателя. Преобладание варианта c.5266dupC в гене

Таблица 9. Характеристика доброкачественных миссенс-мутаций в генах *BRCA1/2***Table 9.** Characteristics of benign *BRCA1/2* missense mutations

Белок / Protein	Положение в кДНК cDNA position	Экзон Exon	Reference SNP Report (rs)	Частота аллеля, % Allele frequency, %	Общепопуляционная частота, % (GnomAD_exome) General population frequency, % (GnomAD_exome)
<i>BRCA1</i>					
p.Gln356Arg	c.1067A>G	11	rs1799950	6,3	4,6512
Arg866Cys	c.2596C>T	11	rs41286300	0,15	0,0147
p.Met1008Ile	c.3024G>A	11	rs1800704	0,15	0,1020
p.Ser1040Asn	c.3119G>A	11	rs4986852	1,7	1,3154
p.Ser1140Gly	c.3418A>G	11	rs2227945	0,15	0,2521
p.Glu1250Lys	c.3748G>A	11	rs28897686	0,15	0,019
p.Arg1347Gly	c.4039A>G	11	rs28897689	0,6	0,3823
p.Met1628Thr	c.4883T>C	16	rs4986854	0,45	0,1472
p.Met1652Ile	c.4956G>A	16	rs1799967	2,7	1,7993
<i>BRCA2</i>					
p.Tyr42Cys	c.125A>G	3	rs4987046	0,3	0,1628
p.Asn289Asp	c.865A>C	10	rs766173	4,4	3,055
p. Asn372His	c.1114A>C	10	rs144848	32,3	27,9642
p.Pro655Arg	c.1964C>G	11	rs28897712	0,15	0,0712
p.Met784Val	c.2350A>G	11	rs11571653	0,15	0,04
p.Asn991Asp	c.2971A>G	11	rs1799944	4,4	5,4087
p.Leu1019Val	c.3055C>G	11	rs55638633	0,15	0,0132
p.Asp1420Tyr	c.4258G>T	11	rs28897727	0,15	0,6497
p.Gly1529Arg	c.4585G>A	11	rs28897728	0,15	0,0391
p.Pro1819Ser	c.5455C>T	11	rs80358768	0,3	0,019
p.Thr1915Met	c.5744C>T	11	rs4987117	1,2	1,7616
p.Thr2515Ile	c.7544C>T	15	rs28897744	0,3	0,0581
p.Ala2717Ser	c.8149G>T	18	rs28897747	0,15	0,127
p.Ala2951Thr	c. 8851G>A	22	rs11571769	0,45	0,9550
p.Thr3013Ile	c.9038C>T	23	rs28897755	0,15 вместе с p.Ser384Phe	0,0252

BRCA1 среди больных РМЖ и/или РЯ является особенно-стью российской популяции. Обнаружение новых повторяющихся мутаций в обоих генах может способствовать созданию расширенной диагностической панели для тестирования этих вариантов. Результаты демонстрируют, что в Российской Федерации поиск мутаций в генах *BRCA1/2* может проводиться в несколько этапов, когда NGS выполняется при отсутствии у пациента мутации с эффектом основателя.

Литература / References

- Antoniou A., Pharoah P., Narod S. et al. Breast and ovarian cancer risks to carriers of the BRCA1 5382insC and 185delAG and BRCA2 6174delT mutations: a combined analysis of 22 population based studies. *J Med Genet.* 2005;42(7):602–603. DOI: org/10.1136/jmg.2004.024133.
- Gronwald J., Huzarski T., Byrski B. et al. Cancer risks in first degree relatives of BRCA1 mutation carriers: effects of mutation and proband disease status. *J Med Genet.* 2006;43(5):424–428. DOI: 10.1136/jmg.2005.036921.
- Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):244–250. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2728.

- Карпучин А.В., Логинова А.Н., Хомич Е.А., Поспехова Н.И. Наследственная предрасположенность к раку молочной железы. *Медицинская генетика.* 2002;1(6):254–261.

[Karpukhin A.V., Loginova A.N., Khomich E.A., Pospekhova N.I. Hereditary predisposition to breast cancer. *Medical genetics.* 2002;1(6):254–261 (in Russ.).]

- Поспехова Н.И., Логинова А.Н., Любченко Л.Н. и др. Гетерогенность семей с наследственной предрасположенностью к раку молочной железы по встречаемости мутаций в гене BRCA1. *Медицинская генетика.* 2003;2(11):459–463.

[Pospekhova N.I., Loginova A.N., Lyubchenko L.N. et al. Heterogeneity of families with a hereditary predisposition to breast cancer by the occurrence of mutations in the BRCA1 gene. *Medical genetics.* 2003;2(11):459–463 (in Russ.).]

- Loginova A., Pospekhova N., Lyubchenko L. et al. Spectrum of mutations in BRCA1 gene in hereditary forms of breast and ovarian cancer in Russian families. *Bull Exp Biol Med.* 2003;136(3):276–278. DOI: 10.1023/b:bebm.000008982.21806.9b.

- Den Dunnen J., Dalgleish R., Maglott D. et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat.* 2016;37(6):564–569. DOI: 10.1002/humu.22981.

- Enigma consortium.org. Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles: ENIGMA criteria. (Electronic resource.) URL: <https://enigmaconsortium.org/library/general-documents/enigma-classification-criteria> (access date: 10.02.2022).

9. Hamel N., Feng B., Foretova L. et al. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(3):300–306. DOI: 10.1038/ejhg.2010.203.
10. Sokolenko A., Sokolova T., Ni V. et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;184(1):229–235. DOI: 10.1007/s10549-020-05827-8.
11. Снигирева Г.П., Румянцева В.А., Новикова Е.И. и др. Алгоритм молекулярно-генетического обследования для выявления наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы. *Альманах клинической медицины.* 2019;47(1):54–65. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-002.
- [Snigireva G.P., Rumyantseva V.A., Novikova E.I. et al. Algorithm of molecular genetic investigation to identify hereditary BRCA-associated breast cancer. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(1):54–65 (in Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47002.
12. Новикова Е.И., Кудинова Е.А., Боженко В.К., Солодкий В.А. Характеристика BRCA-ассоциированного рака молочной железы в российской популяции. *Вестник РГМУ.* 2021;1:26–32. DOI: 10.24075/vrgmu.2021.006.
- [Novikova E.I., Kudinova E.A., Bozhenko V.K., Solodkiy V.A. Characteristics of BRCA-associated breast cancer in the population of the Russian Federation. *Bulletin of RSMU.* 2021;1:26–32 (in Russ.). DOI: 10.24075/vrgmu.2021.006.
13. Machackova E., Claes K., Mikova M. et al. Twenty Years of BRCA1 and BRCA2 Molecular Analysis at MMCI — Current Developments for the Classification of Variants. *Klin Onkol Summer.* 2019;32(Sup2):51–71. DOI: 10.14735/amko2019S51.
14. Nguyen-Dumont T., Karpinski P., Sasiadek M. et al. Genetic testing in Poland and Ukraine: should comprehensive germline testing of BRCA1 and BRCA2 be recommended for women with breast and ovarian cancer? *Genet Res (Camb).* 2020;102:e6. DOI: 10.1017/S0016672320000075.
15. Cybulski C., Kluźniak W., Huzarski T. et al. The spectrum of mutations predisposing to familial breast cancer in Poland. *Int J Cancer.* 2019;145(12):3311–3320. DOI: 10.1002/ijc.32492.
16. Infante M., Durán M., Acedo A. et al. The highly prevalent BRCA2 mutation c.2808_2811del (3036delACAA) is located in a mutational hotspot and has multiple origins. *Carcinogenesis.* 2013;34(11):2505–2511. DOI: 10.1093/carcin/bgt272.
17. Guidugli L., Shimelis H., Masica D. et al. Assessment of the Clinical Relevance of BRCA2 Missense Variants by Functional and Computational Approaches. *Am J Hum Genet.* 2018;102(2):233–248. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.12.013.
18. Richardson M., Hu C., Lee K. et al. Strong functional data for pathogenicity or neutrality classify BRCA2 DNA-binding-domain variants of uncertain significance. *Am J Hum Gen.* 2021;108(3):458–468. DOI: 10.1016/j.ajhg.2021.02.005.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Строганова Анна Михайловна — к.м.н., заведующая молекулярно-биологической лабораторией ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0002-7297-5240.

Поспехова Наталья Ивановна — д.б.н., старший научный сотрудник молекулярно-биологической лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0001-5255-5065.

Головина Дарья Андреевна — к.б.н., научный сотрудник молекулярно-биологической лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23.

Черепанова Изольда Семеновна — д.м.н., профессор, академик РАМТН, ректор НОЧУ «МИПМО»; 119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42, стр. 4.

Дранко Светлана Леоновна — врач — лабораторный генетик молекулярно-биологической лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0003-3315-0817.

Филиппова Маргарита Геннадьевна — к.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0002-1883-2214.

Контактная информация: Строганова Анна Михайловна, e-mail: stroganova_am@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 15.03.2022.

Поступила после рецензирования 07.04.2022.

Принята в печать 04.05.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Anna M. Stroganova — C. Sc. (Med.), Head of the Molecular Biology Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7297-5240.

Natal'ya I. Pospekhova — Dr. Sc. (Biol.), senior researcher of the Molecular Biology Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5255-5065.

Dar'ya A. Golovina — C. Sc. (Biol.), researcher of the Molecular Biology Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation.

Izolda S. Cherepanova — Dr. Sc. (Med.), Professor, RAMTS Academician, Rector of the International Institute of Postgraduate Medical Education; 42, Bldn. 4, Lobachevsky str., Moscow, 119415, Russian Federation.

Svetlana L. Dranko — physician — laboratory geneticist of the Molecular Biology Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3315-0817.

Margarita G. Filippova — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Scientific and Advisory Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1883-2214.

Contact information: Anna M. Stroganova, e-mail: stroganova_am@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 15.03.2022.

Revised 07.04.2022.

Accepted 04.05.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-309-313

Трансректальная полифокальная биопсия под контролем ультразвуковой навигации в диагностике рака предстательной железы

А.Г. Бережной^{1,2}, С.С. Дунаевская^{1,2}, С.И. Аузина²¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия²ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Красноярск», Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современной онкоурологии и обуславливает высокие показатели заболеваемости и смертности среди мужского населения в России и в мире. Современный алгоритм диагностики РПЖ включает проведение пальцевого ректального исследования предстательной железы (ПЖ), определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) в крови и биопсию ПЖ с последующим морфологическим исследованием биоптата.

Цель исследования: анализ результатов трансректальных полифокальных биопсий ПЖ под контролем УЗИ, выполненных в период 2021–2022 гг. пациентам, проходившим обследование и лечение на базе ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Красноярск».

Материал и методы: всем пациентам проводились оценка уровня общего ПСА (ПСА_{общ.}) в сыворотке крови, стандартное обследование и подготовка к биопсии. Процедура биопсии ПЖ под контролем УЗИ выполнялась в условиях стационара. После процедуры все пациенты находились под динамическим наблюдением с целью профилактики и контроля возможных осложнений. При гистологическом исследовании биоматериала оценивали наличие злокачественных новообразований (ЗНО) или доброкачественных изменений в ткани ПЖ, степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона, а также другие морфологические характеристики.

Результаты исследования: проанализированы результаты 220 трансректальных пункционных биопсий ПЖ, выполненных под контролем УЗИ. Медиана возраста пациентов составила 64 (44–89) года. Доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ) диагностирована у 112 (51%), РПЖ — у 108 (49%) пациентов. Уровень ПСА_{общ.} в группе пациентов с ДГПЖ варьировал в диапазоне 0,48–37,9 нг/мл, в группе пациентов с РПЖ — 4,48–100,0 нг/мл. В группе больных РПЖ медиана объема ПЖ составила 74,61 (10,26–134,80) см³, а в группе ДГПЖ — 153,45 (116,22–185,50) см³. У пациентов с РПЖ преобладали умеренно дифференцированные (≤7 баллов по шкале Глисона) опухоли. Осложнения после биопсий ПЖ наблюдались у 141 (64,09%) пациента и включали: гематурию, кратковременное выделение крови из прямой кишки, обострение хронического простатита. Все осложнения были купированы консервативно.

Заключение: даже при невысоких значениях ПСА или нормальном объеме ПЖ может быть диагностирован РПЖ. В исследуемой популяции пациентов преобладали умеренно дифференцированные (≤7 баллов по шкале Глисона) ЗНО, что позволяет судить об удовлетворительной ранней выявляемости РПЖ. При проведении диагностической биопсии ПЖ важен динамический контроль в раннем послеоперационном периоде для предотвращения возможных осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы, биопсия, простата, трансректальная пункционная биопсия, ультразвуковая навигация.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Бережной А.Г., Дунаевская С.С., Аузина С.И. Трансректальная полифокальная биопсия под контролем ультразвуковой навигации в диагностике рака предстательной железы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(6):309–313. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-309-313.

Ultrasound guided transrectal polyfocal biopsy in prostate cancer diagnosis

A.G. Berezhnoy^{1,2}, S.S. Dunaevskaya^{1,2}, S.I. Auzina²¹Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation²Clinical Hospital "RZD-Meditsina" of the city of Krasnoyarsk, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Background: prostate cancer (PCa) is a topic of special interest in the modern urologic oncology. PCa is associated with high rates of morbidity and mortality among the male population in Russia and worldwide. The current diagnostic algorithm for PCa detection includes a digital rectal examination to check the prostate, and a PSA test to measure levels of prostate specific antigen (PSA) in the blood, and a prostate biopsy followed by morphological verification.

Aim: to analyze the results of transrectal ultrasound guided polyfocal biopsies of the prostate, performed from 2021 to 2022 in patients who underwent diagnosis and treatment at the Clinical Hospital "RZD-Meditsina" of the city of Krasnoyarsk.

Patients and Methods: in all cases the evaluation of patients included the measurement of a total PSA (PSA_{total}) concentration, standard examination, and the preparation for biopsy. The ultrasound guided prostate biopsy was performed in the hospital setting. After the procedure, all patients were followed up to control and prevent possible complications. Histological examination of the biomaterial included the verification of malignant neoplasms or benign lesions in the prostate tissue, Gleason score, and other morphological characteristics.

Results: findings of 220 transrectal ultrasound guided prostate biopsies were analyzed. The median age of patients was 64 (44–89) years. Benign prostatic hyperplasia (BPH) was diagnosed in 112 (51%) patients, prostate cancer — in 108 (49%) patients. PSA level varied from 0.48 to 37.9 ng/ml in the BPH patients, and from 4.48 to 100.0 ng/ml in the PCa group. The median prostate volume was 74.61 (10.26–134.80) cm³ in the PCa group, and 153.45 (116.22–185.50) cm³ in the patients with BPH. Most of PCa patients had Gleason score ≤ 7 representing moderately differentiated tumors. Post-biopsy complications were observed in 141 (64.09%) patients and included hematuria, short-term rectal bleeding, chronic prostatitis exacerbation. All complications were cured successfully treated using conservative therapy.

Conclusion: PCa can be diagnosed even in patients with low PSATotal levels or the normal prostate volume. Moderately differentiated tumors (Gleason score ≤ 7) predominated in the population of patients. These data are consistent with the effective early detection of PCa. Patients should be closely monitored in the early post-operative period after a diagnostic prostate biopsy to prevent potential complications.

KEYWORDS: prostate cancer, biopsy, prostate, transrectal puncture biopsy, ultrasound navigation.

FOR CITATION: Berezhtnoy A.G., Dunaevskaya S.S., Auzina S.I. Ultrasound guided transrectal polyfocal biopsy in prostate cancer diagnosis. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(6):309–313 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-309-313.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современной онкоурологии и обуславливает высокие показатели заболеваемости и смертности среди мужского населения в России и в мире. В структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) мужского населения России РПЖ занимает 2-е (15,7%) и 3-е (8,4%) место соответственно, уступая ЗНО трахеи, бронхов, легкого и желудка. Темп среднегодового прироста заболеваемости РПЖ в Российской Федерации составляет 3,9% [1].

Ранняя диагностика является ключевым фактором, определяющим тактику ведения пациентов и влияющим на показатели выживаемости. Современный алгоритм диагностики РПЖ включает проведение пальцевого ректального исследования ПЖ, определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) в крови и биопсию ПЖ с последующим морфологическим исследованием биоптата. Методика исследования уровней свободного и связанного ПСА в крови была разработана в конце 20-го столетия и широко вошла в клиническую практику. Однако верификация диагноза РПЖ возможна только по результатам морфологического исследования, биологический материал для которого в большинстве случаев получают с помощью трансректальной биопсии ПЖ. Информативность метода в среднем составляет 75% [2–4].

Пункционная биопсия ПЖ выполняется под визуальным контролем, основным и наиболее информативным на сегодняшний день является ультразвуковой метод [5–6]. Чувствительность метода в ранней диагностике РПЖ составляет 60–65%. Высокоэффективно также проведение биопсии под контролем МРТ [7–8], что повышает диагностическую значимость метода на 20%. Точность метода, по данным литературы, составляет 86%.

Цель исследования: анализ результатов трансректальных полифокальных биопсий ПЖ под контролем УЗИ, выполненных в период 2021–2022 гг. пациентам, проходившим обследование и лечение на базе ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Красноярск» (далее — КБ РЖД).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследование, диагностика и наблюдение пациентов проводились на базе отделения урологии КБ РЖД. Осмотр и обследование пациентов включали: сбор анамнеза заболевания и оценку симптомов (затрудненное или учащенное мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, дискомфорт или болезненность над лоном, ноктурия), определение уровня общего ПСА

(ПСА_{общ.}) в сыворотке крови, УЗИ ПЖ и определение объема остаточной мочи.

Наличие у пациента характерных жалоб и отклонение от референсных значений хотя бы в одном из перечисленных выше результатов обследования являлись показаниями для выполнения диагностической биопсии ПЖ.

Пациентов информировали о предстоящей процедуре с последующим подписанием информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство. Всем пациентам проводились стандартные общеклинические исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, определение группы крови и резус-фактора, ЭКГ. Накануне выполнялась очистительная клизма, а также назначалась антибактериальная терапия с целью профилактики инфекционных осложнений [9–11].

Диагностическая процедура проводилась с применением местной анестезии, под контролем аппарата УЗИ и с помощью биопсийного пистолета марки Bard® Magnum® (U.S. Patent 5.546.957), использовалась пункционная игла с поперечным сечением 16G длиной 20 см. Сначала проводили контрольное трансректальное УЗИ. Затем в канал пункционного адаптера вводили пункционную иглу, заряженную в биопсийный пистолет. Иглу подводили непосредственно к ткани ПЖ или к зоне патологических изменений в структуре железы и проводили биопсию. Направление пункционного забора определяли в каждом случае индивидуально (общее количество биоптатов у одного пациента составляло 10–12). После выполнения биопсии биоптаты фиксировали в пробирке с раствором формалина и направляли на гистологическое исследование.

При гистологическом исследовании биоматериала, кроме установления наличия ЗНО в биоптате, анализировали следующие дополнительные показатели: 1) степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона; 2) процент ткани со злокачественными изменениями в биоптате ПЖ; 3) наличие очагов простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) и степень ее выраженности, хронического простатита; 4) определение прогностической группы в случае подтвержденного РПЖ.

Обработку данных, полученных в результате исследования, выполняли с помощью программы Statistica 6.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В общей сложности проанализированы результаты 220 трансректальных пункционных биопсий ПЖ под контролем УЗИ, выполненных с целью ранней диагностики РПЖ у пациентов, находившихся в урологическом отделении КБ РЖД.

Большинство пациентов были жителями города Красноярска — 166 (75,45%) человек и Красноярского края — 54 (24,55%) человека. Медиана возраста пациентов составила 64 (44–89) года.

По результатам гистологического исследования ДГПЖ диагностирована у 112 (51%) человек, РПЖ — у 108 (49%).

Уровень ПСА_{общ.} в группе пациентов с ДГПЖ варьировал в диапазоне 0,48–37,9 нг/мл, в группе пациентов с РПЖ — в диапазоне 4,48–100,0 нг/мл.

Медиана уровня ПСА_{общ.} в сыворотке крови составила 51 (0,48–100) нг/мл. Уровень ПСА_{общ.} менее 4,0 нг/мл наблюдался у 6 (5,4%) пациентов, которым по результатам гистологического исследования биоптата был поставлен диагноз ДГПЖ. Уровень ПСА_{общ.} 4,0–10,0 нг/мл наблюдался у 108 (49,09%) пациентов: у 47 человек диагностирована ацинарная аденокарцинома и у 61 человека — ДГПЖ. Уровень ПСА_{общ.} >10,0 нг/мл наблюдался у 106 (48,19%) больных, из которых у 61 человека диагностирована ацинарная аденокарцинома, у 45 человек — ДГПЖ.

У 73 (33,18%) человек по данным УЗИ выявлена остаточная моча. При сборе анамнеза 198 (90%) пациентов отмечали выраженные симптомы заболевания: затрудненное или учащенное мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, дискомфорт или болезненность над лоном, ноктурию; только 22 (10%) пациента не имели клинических симптомов. Объем остаточной мочи по УЗИ простаты в группе РПЖ определялся у 36 (33,3%) пациентов, медиана составила 307,51 (7,01–608,90) мл, в группе ДГПЖ — у 37 (33%) пациентов, медиана 152,01 (4,40–300,00) мл.

Медиана объема ПЖ по данным УЗИ составила 94,51 (10,26–185,50) см³. В таблице 1 представлено распределение пациентов в зависимости от объема ПЖ и окончательного диагноза (ДГПЖ или РПЖ). В группе больных РПЖ медиана объема ПЖ составила 74,61 (10,26–134,80) см³, а в группе ДГПЖ — 153,45 (116,22–185,50) см³.

У некоторых пациентов старше 55 лет объем простаты по данным УЗИ оставался в пределах возрастной нормы, несмотря на выявленную по результатам биопсии доброкачественную и злокачественную гиперплазию. Так, медиана объема ПЖ у 25 пациентов с ДГПЖ составила 34,71 (30,14–39,90) см³ и у 24 пациентов с РПЖ — 35,61 (31,71–39,70) см³.

У всех пациентов с ДГПЖ по заключению гистологического либо иммуногистохимического (ИГХ) исследования были выявлены морфологические признаки железисто-стромальной узловой гиперплазии, хроническое воспаление с очагами простой, склеротической атрофии, гиперплазии базального эпителия. Однако 60 (53,6%) пациентам с ДГПЖ из 112 требовалось уточняющее ИГХ-исследование. По результатам ИГХ-исследования у 16 (14,28%) человек диагностирована ПИН высокой степени риска. У 13 (11,6%) человек диагностированы участки атипичической аденоматозной гиперплазии (аденоза). При этом во всех случаях сохранялось подозрение в отношении ацинарной аденокарциномы, поэтому всем без исключения пациентам было рекомендовано динамическое наблюдение, контроль уровня ПСА и в случае стойкого повышения последнего — проведение повторной биопсии ПЖ.

Из 220 обследованных пациентов диагноз РПЖ подтвержден у 108 человек. При этом у 87 человек диагноз был подтвержден на первом этапе (гистологически) и 21 человеку потребовалась дополнительная диагностика (ИГХ).

Таблица 1. Распределение пациентов с ДГПЖ (n=112) и РПЖ (n=108) в зависимости от объема ПЖ

Table 1. Prostate volume in patients with BPH (n=112) and PCa (n=108) in the study population

Объем простаты, см ³ / Prostate volume, cm ³	Пациенты с ДГПЖ, n (%) / Patients with BPH, n (%)	Пациенты с РПЖ, n (%) / Patients with PCa, n (%)
<30	13 (11,6)	26 (24,07)
>30	99 (88,4)	82 (75,93)

Примечание. ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; РПЖ — рак предстательной железы.

Note. BPH — benign prostatic hyperplasia; PCa — prostate cancer.

Таблица 2. Распределение пациентов с РПЖ в зависимости от степени дифференцировки по шкале Глисона (n=106)

Table 2. Tumor differentiation by Gleason score in PCa subgroup (n=106)

Балл по шкале Глисона Gleason Score	Пациенты с РПЖ, n (%) Patients with PCa, n (%)
6 (3+3)	62 (58,49)
7 (4+3; 3+4)	32 (30,18)
8 (4+4)	5 (4,71)
9 (4+5; 5+4)	7 (6,62)

Таблица 3. Частота осложнений после биопсии ПЖ (n=141)

Table 3. Prostate biopsy complication rates (n=141)

Осложнение Complication	Пациенты, n (%) Patients, n (%)
Гематурия / Hematuria	89 (40,45)
Кратковременное выделение крови из прямой кишки / Short-term mild rectal bleeding	50 (22,72)
Обострение хронического простатита Exacerbation of chronic prostatitis	2 (0,9)

Степень дифференцировки по шкале Глисона удалось оценить у 106 пациентов с РПЖ (табл. 2). У одного пациента с ацинарной аденокарциномой не удалось оценить степень дифференцировки по Глисона вследствие малого объема субстрата. Еще у одного обследуемого иммуноморфологическая картина по результатам ИГХ-исследования соответствовала мелкоклеточной нейроэндокринной карциноме (NEC) ПЖ.

Как видно из таблицы 2, у пациентов с РПЖ преобладали умеренно дифференцированные (≤7 баллов по шкале Глисона) опухоли, что позволяет судить об удовлетворительной ранней выявляемости РПЖ. Объем поражения опухолью ткани ПЖ в биоптате составлял 5–70%. У 9 (8,3%) пациентов с РПЖ диагностирована ПИН микропапиллярного варианта высокой степени риска.

Осложнения после биопсий ПЖ наблюдались у 141 (64,09%) пациента (табл. 3). Все осложнения были купированы консервативно.

Таким образом, трансректальная полифокальная биопсия ПЖ под контролем УЗИ с последующим морфологическим исследованием является высокоэффективным и достаточно безопасным методом диагностики новообразований ПЖ. Данная методика позволяет быстро получить достоверный диагноз и уточнить степень злокачественности и локорегионарной распространенности опухолевого процесса, что существенно влияет на выбор тактики лечения у каждого конкретного пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего анализа показали, что объем ПЖ по данным УЗИ и уровень ПСА_{общ.} в сыворотке крови пациентов не всегда были ассоциированы с наличием ЗНО простаты. Так, РПЖ выявлен в том числе у пациентов с объемом ПЖ в пределах возрастной нормы, тогда как у ряда пациентов с ДППЖ объем железы существенно превышал нормальные значения. Аналогичным образом и повышение уровня ПСА_{общ.} в сыворотке крови по сравнению с референсными значениями наблюдалось в обеих группах пациентов и не всегда было связано с наличием РПЖ. Эти находки согласуются с данными литературы и крупных многоцентровых исследований [12, 13], однако необходим детальный корреляционный анализ, чтобы подтвердить полученные результаты.

При первичной диагностике РПЖ перед диагностической биопсией рекомендовано выполнение МРТ-исследования ПЖ с оценкой результатов по шкале PI-RADS [8]. Однако в нашей работе этот метод не учитывался и акцент был сделан на анализ широкодоступных методов скрининга и ранней диагностики РПЖ. Мы также не рассматривали другие методы для выполнения биопсии ПЖ, кроме трансректальной пункционной биопсии под контролем УЗИ. А также не рассматривали другие лабораторные и клинические характеристики пациентов, которые потенциально могли оказать влияние на результаты исследования. Нельзя полностью исключить наличие и ряда других факторов, которые не учитывались при анализе данных и могли оказать влияние на полученные результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Даже при невысоких значениях ПСА может быть диагностирован РПЖ. В исследуемой популяции пациентов, проходивших обследование в КБ РЖД, преобладали умеренно дифференцированные (≤ 7 баллов по шкале Глисона) ЗНО, что позволяет судить об удовлетворительной ранней выявляемости РПЖ. При проведении диагностической биопсии ПЖ важен динамический контроль в раннем послеоперационном периоде для предотвращения возможных осложнений.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). МНИОМ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020.
- Гончарук Д.А., Ивкин Е.В., Велиев Е.И. Подходы в биопсии предстательной железы: изолированный и комбинированный, когнитивный и фьюжн, трансректальный и трансперинеальный. *Московская медицина*. 2019;6(34):37–38.
- Giovannini M. Punction-biopsie guidée sous échoendoscopie [Guided puncture-biopsy under endosonography]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1997;21(5):355–357 (in French).

- Pfister D. Stanzbiopsie der Prostata [Puncture biopsy of the prostate]. *Aktuelle Urol*. 2014;45(04):320–323. DOI: 10.1055/s-0034-1365874 (in Germ.).
- Сашина Е.Л., Бесов С.Н., Буданов А.Н. и др. Трансректальная пункционная биопсия под контролем ультразвуковой навигации в диагностике рака предстательной железы. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2018;4:11–14.
- Кравчук В.Н. Применение эластографии сдвиговой волны при трансректальной биопсии для скрининговой диагностики рака предстательной железы. *Урология*. 2019;2(89):159–164.
- Стрижанков И.М., Бачук В.А., Оточкин В.В. Особенности применения магнитно-резонансной томографии в стадировании рака предстательной железы после трансректальной биопсии. *Молодежный инновационный вестник*. 2018;7(S1):43–44.
- Rajwa P, Mori K, Huebner N.A. et al. The Prognostic Association of Prostate MRI PI-RADS™ v2 Assessment Category and Risk of Biochemical Recurrence after Definitive Local Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2021;206(3):507–516. DOI: 10.1097/JU.0000000000001821.
- Зайцев А.В., Раснер П.И., Говоров А.В., Курджиев М.А. Современный взгляд на антибактериальную профилактику при трансректальной биопсии предстательной железы в условиях роста резистентности микроорганизмов. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;41:30–34.
- Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Говоров А.В. Антибактериальная профилактика при трансректальной биопсии предстательной железы. *РМЖ*. 2009;14:910–912.
- Карман А.В., Леусик Е.А., Шиманец С.В., Абакумова Е.А. Анализ частоты постбиопсийных осложнений у пациентов с негативной первичной биопсией и сохраняющимся подозрением на рак простаты. *Медицинские новости*. 2019;6(297):77–81.
- Yamashiro J.R., de Riese W.T.W. Any Correlation Between Prostate Volume and Incidence of Prostate Cancer: A Review of Reported Data for the Last Thirty Years. *Res Rep Urol*. 2021;13:749–757. DOI: 10.2147/RRU.S331506.
- Merriel S.W.D., Pocock L., Gilbert E. et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for the detection of prostate cancer in symptomatic patients. *BMC Med*. 2022;20(1):54. DOI: 10.1186/s12916-021-02230-y.

References

- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant Neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). MNIOM im. P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIt's Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2020 (in Russ.).
- Goncharuk D.A., Ivkin E.V., Veliev E.I. Approaches to prostate biopsy: isolated and combined, cognitive and fusion, transrectal and transperineal. *Moskovskaya meditsina*. 2019;6(34):37–38 (in Russ.).
- Giovannini M. Punction-biopsie guidée sous échoendoscopie [Guided puncture-biopsy under endosonography]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1997;21(5):355–357 (in French).
- Pfister D. Stanzbiopsie der Prostata [Puncture biopsy of the prostate]. *Aktuelle Urol*. 2014;45(04):320–323. DOI: 10.1055/s-0034-1365874 (in Germ.).
- Sashina E.L., Besov S.N., Budanov A.N. et al. Transrectal puncture biopsy supervised by ultrasound navigation in prostate cancer diagnosis. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*. 2018;4:11–14.
- Kravchuk V.N. Application of shear wave elastography in transrectal biopsy for screening diagnosis of prostate cancer. *Urologiya*. 2019;2(89):159–164.
- Strizhankov I.M., Bachuk V.A., Otochkin V.V. Features of magnetic resonance imaging in prostate cancer staging after transrectal biopsy. *Molodezhnyy innovatsionnyy vestnik*. 2018;S1:43–44.
- Rajwa P, Mori K, Huebner N.A. et al. The Prognostic Association of Prostate MRI PI-RADS™ v2 Assessment Category and Risk of Biochemical Recurrence after Definitive Local Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2021;206(3):507–516. DOI: 10.1097/JU.0000000000001821.
- Zaytsev A.V., Rasner P.I., Govorov A.V., Kurdzhiev M.A. Modern view on antibacterial prophylaxis in transrectal biopsy of prostate gland in conditions of microorganism resistance growth. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;41:30–34.

10. Zaytsev A.V., Pushkar' D.Yu., Rasner P.I., Govorov A.V. Antibacterial prophylaxis in transrectal prostate biopsy. *RMJ*. 2009;14:910–912 (in Russ.).
11. Karman A.V., Leusik E.A., Shimanets S.V., Abakumova E.A. Analysis of the frequency of post-biopsy complications in patients with negative biopsy and persistent suspicion of prostate cancer. *Meditinskije novosti*. 2019;6(297):77–81.
12. Yamashiro J.R., de Riese W.T.W. Any Correlation Between Prostate Volume and Incidence of Prostate Cancer: A Review of Reported Data for the Last Thirty Years. *Res Rep Urol*. 2021;13:749–757. DOI: 10.2147/RRU.S331506.
13. Merriell S.W.D., Pocock L., Gilbert E. et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for the detection of prostate cancer in symptomatic patients. *BMC Med*. 2022;20(1):54. DOI: 10.1186/s12916-021-02230-y.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бережной Александр Григорьевич — д.м.н., доцент кафедры урологии, андрологии и сексологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующий отделением урологии ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Красноярск»; 660058, Россия, г. Красноярск, ул. Ломоносова, стр. 47; ORCID iD 0000-0002-7487-8671.

Дунаевская Светлана Сергеевна — д.м.н., профессор кафедры общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; руководитель научного кабинета ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Красноярск»; 660058, Россия, г. Красноярск, ул. Ломоносова, стр. 47; ORCID iD 0000-0003-2820-4737.

Аузина Софья Игоревна — врач-уролог отделения урологии ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Красноярск»; 660058, Россия, г. Красноярск, ул. Ломоносова, стр. 47; ORCID iD 0000-0002-5230-8395.

Контактная информация: Дунаевская Светлана Сергеевна, e-mail: vikto-potapenk@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 08.06.2022.

Поступила после рецензирования 02.07.2022.

Принята в печать 25.07.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Alexander G. Berezhnoy — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Urology, Andrology and Sexology, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; Head of the Department of Urology, Clinical Hospital "RZD-Meditsina" of the city of Krasnoyarsk; 47, Lomonosov str., Krasnoyarsk, 660058, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7487-8671.

Svetlana S. Dunaevskaya — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of General Surgery named after Prof. M.I. Gulman, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; Head of the Scientific Cabinet, Clinical Hospital "RZD-Meditsina" of the city of Krasnoyarsk; 47, Lomonosov str., Krasnoyarsk, 660058, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2820-4737.

Sofya I. Auzina — urologist of the Department of Urology, Andrology and Sexology, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5230-8395.

Contact information: Svetlana S. Dunaevskaya, e-mail: vikto-potapenk@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 08.06.2022.

Revised 02.07.2022.

Accepted 25.07.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-314-318

Предварительная коагуляция вены, прилежащей к метастазу колоректального рака в печени, как способ повышения эффективности радиочастотной абляции

К.Л. Мурашко¹, А.М. Юрковский², В.Г. Сорокин³, Д.Г. Громов^{3,4}, Е.В. Тавлуева⁴¹Учреждение «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Республика Беларусь²УО «ГомГМУ», Гомель, Республика Беларусь³РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия⁴ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность метода предварительной коагуляции вены, прилежащей к опухолевому узлу, при УЗ-контролируемой чрескожной локорегионарной радиочастотной термоабляции (РЧТА) периваскулярных метастазов колоректального рака (КРР) в печени.

Материал и методы: в этом открытом одноцентровом ретроспективном исследовании проводился анализ записей медицинских карт онкологических пациентов, которым в период 2014–2020 гг. была выполнена чрескожная УЗ-контролируемая РЧТА периваскулярных метастазов КРР в печени. Общая выборка исследования — 51 пациент. Пациенты были стратифицированы на две группы в зависимости от объемов интервенционного вмешательства: экспериментальная группа — 23 (45%) человека (средний возраст 62,0 года), которым была выполнена предварительная коагуляция вены, прилежащей к опухолевому узлу, и группа контроля — 8 (55%) человек (средний возраст 60,5 года) без предварительной коагуляции прилежащей вены. Группы пациентов были сопоставимы по ключевым характеристикам.

Результаты исследования: по данным компьютерной томографии отмечена меньшая инцидентность остаточной опухоли в зоне абляции у пациентов с предварительной коагуляцией прилежащей вены по сравнению с группой контроля (17,4% против 21,4%). Показатель безрецидивной выживаемости (БРВ) через 6 и 12 мес. наблюдения также был выше в экспериментальной группе по сравнению с группой контроля: БРВ_{6 мес.} — 65,2% против 56,5% (p=0,03), БРВ_{12 мес.} — 56,5% против 39,3% (p=0,04) в экспериментальной и контрольной группах соответственно. Частота развития осложнений была сопоставима между группами исследования.

Заключение: предварительная коагуляция вены, прилежащей к метастазу КРР в печени, позволяет уменьшить эффект теплоотведения в зоне локорегионарной РЧТА и, тем самым, повысить радикальность воздействия на очаг без существенных дополнительных изменений здоровой ткани. В результате отмечается улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения: снижение инцидентности остаточной опухоли — повышение полноты деструкции в зоне РЧТА и увеличение показателя БРВ через 6 и 12 мес. наблюдения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: радиочастотная термоабляция, метастазы в печени, коагуляция, локальное тепловое воздействие, ультразвуковое исследование, компьютерная томография.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мурашко К.Л., Юрковский А.М., Сорокин В.Г. и др. Предварительная коагуляция вены, прилежащей к метастазу колоректального рака в печени, как способ повышения эффективности радиочастотной абляции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(6):314–318. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-314-318.

Preliminary coagulation of a vein adjacent to colorectal cancer metastases in the liver as a way to increase the effectiveness of radiofrequency ablation

K.L. Murashko¹, A.M. Yurkovskiy², V.G. Sorokin³, D.G. Gromov^{3,4}, E.V. Tavlueva⁴¹Gomel Regional Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Republic of Belarus²Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation⁴F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the efficacy and safety of prior coagulation of the vein adjacent to the tumor node within ultrasound-directed percutaneous radiofrequency thermal ablation (RFTA) of perivascular liver metastases of colorectal cancer (CRC).

Patients and Methods: in this open-label single-site retrospective study a medical health record analysis was performed to include CRC patients with perivascular liver metastasis who received ultrasound-directed RFTA within 2014–2020 timeframe. Total study population included 51 patients. Patients were stratified in two arms by the type of surgical intervention they have received: experimental arm — 23 (45%) subjects (mean age 62.0 years) who underwent RFTA with prior adjacent vein coagulation, and control arm — 28 (55%) subjects (mean age 60.5 years) who underwent RFTA with no prior vein coagulation. Study groups were similar by the main parameters.

Results: as it was shown by the computed tomography scan the incidence of residual tumor after RFTA was remarkably low in experimental arm versus control (17,4% vs. 21,4%). Relapse free survival (RFS) rate in 6 and 12 months follow up period was also higher in the experimental group versus control: RFS_{mo.} — 65,2% vs. 56,5% (p=0,03), RFS_{mo.} — 56,5% vs. 39,3% (p=0,04) in experimental and control groups respectively. Periprocedural complications rate was similar in both arms.

Conclusion: prior coagulation of the vein adjacent to the tumor node within ultrasound-directed RFTA of perivascular CRC liver metastases can reduce the heat removal effect in the RFTA area and, thereby, increase the ablation treatment outcomes without any additional significant changes in healthy hepatic tissue. As a result, we can see an improvement in the short- and long-term treatment outcomes: a decrease of residual tumor incidence i.e. improve radicality of tumor destruction within the area of RFTA, and PFS improvement through 6 and 12 months follow up period.

KEYWORDS: radiofrequency thermal ablation, liver metastases, coagulation, local thermal exposure, ultrasound diagnostics, computed tomography.

FOR CITATION: Murashko K.L., Yurkovskiy A.M., Sorokin V.G. et al. Preliminary coagulation of a vein adjacent to colorectal cancer metastases in the liver as a way to increase the effectiveness of radiofrequency ablation. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(6):314–318 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-314-318.

ВВЕДЕНИЕ

Самая частая причина метастазирования в печень — первичный рак органов бассейна воротной вены [1]. При этом такие метастазы сами по себе могут иметь выраженную васкуляризацию (67% случаев) или же тесно прилежать к крупному сосуду [2, 3]. В обоих случаях эффективность радиочастотной термической абляции (РЧА) снижается из-за эффекта теплоотведения, что повышает риск сохранения остаточной опухоли в зоне, пограничной РЧА [4–7]. Эффект теплоотведения начинает проявляться при наличии рядом с опухолью сосудов, в частности вен, диаметром ≥ 3 мм [3]. Этот факт служит обоснованием проведения окклюзии крупных сосудов, прилежащих к опухолевой ткани, перед процедурой РЧА. Было показано, что серьезные осложнения, в том числе локальные ишемические события, системная воспалительная реакция, печеночная недостаточность, в исходе подобных вмешательств не возникают [8].

Наиболее распространенным методом минимизации теплоотведения при РЧА и повышения радикальности процедуры является предварительная химиоэмболизация сосудов, питающих опухоль [4–6]. Однако применение химиоэмболизации оказалось проблематичным у пациентов с сердечной недостаточностью при фракции выброса левого желудочка $< 50\%$, у пациентов с почечной недостаточностью при уровне креатинина сыворотки крови > 177 ммоль/л и при некоторых других патологических состояниях [7, 9–11]. Естественно, что для таких случаев требуется найти другой способ ограничения эффекта теплоотведения и повышения эффективности РЧА. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность метода предварительной коагуляции вены, прилежащей к опухолевому узлу, при УЗ-контролируемой чрескожной локорегионарной РЧА периваскулярных метастазов колоректального рака (КРР) в печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные историй болезни 51 пациента до и после УЗ-контролируемой РЧА солитарных метастазов КРР в печени. Обследование, интервенционные хирургические вмешательства и наблюдение пациентов проводились в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере (Республика Беларусь) в период 2014–2020 гг. включительно.

Обследование пациентов проводилось в соответствии с принятыми в Белоруссии стандартами лечения КРР. Из основных инструментальных методов диагностики применялись УЗИ и КТ-ангиография. Образцы опухоли для последующей морфологической верификации получали методом трепан-биопсии под УЗ-контролем.

Для визуализации метастатических очагов в печени УЗИ проводили на ультразвуковом сканере среднего класса Hitachi Aloka Prosound Alpha 6 с использованием конвек-

ного электронного датчика с диапазоном рабочих частот 3,5–5 МГц. Идентификация прилежащего к опухоли сосуда осуществлялась с помощью цветового доплеровского картирования (ЦДК).

Для процедуры РЧА использовали одноразовый отводящий электрод системы Cool-tip RF Ablation System (длина 15–25 см, рабочая часть 2,0–3,0 см) производства компании Medtronic и генератор. Под УЗ-контролем одноразовый отводящий электрод направлялся в область интереса с прямым проколом прилежащего кровеносного сосуда. Далее в режиме «коагуляция» сосуд запаивался до прекращения визуализации кровотока по данным ЦДК. Затем электрод размещали в центр метастаза и проводили абляцию опухолевого очага (время экспозиции на один очаг $14,0 \pm 2,2$ мин) в режиме «коагуляция» с последующим извлечением электрода. В случае, когда зона некроза после однократного воздействия не охватывала опухоль целиком вместе с 10 мм прилежащей ткани, проводилась дополнительная аппликация электрода. В контрольной группе предварительная коагуляция вены не проводилась — сразу осуществлялась РЧА метастатического очага. Послеоперационные осложнения оценивались по пяти степеням тяжести согласно усовершенствованной классификации Clavien — Dindo [12].

В качестве конечных точек исследования оценивались: объем зоны постабляционного фиброза, полнота некроза и показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) через 6 и 12 мес. после процедуры РЧА. Также были проанализированы характер метастазов в печени, количество койко-дней, частота и тип периоперационных осложнений, ключевые показатели биохимического анализа крови (альбумин, АСТ, АЛТ, общий билирубин).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием компьютерного программного обеспечения: R версия 3.2 и MedCalc 15.6.1 (trialversion).

Для оценки нормальности распределения признаков использовался критерий Шапиро — Уилка. Если распределение количественных показателей отличалось от нормального, данные представлялись в виде медианы, минимального и максимального значений, при нормальном распределении признаков — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифметического ($M \pm SD$). Для сравнения двух независимых выборок использовались U-критерий Манна — Уитни и двусторонний критерий Фишера. За уровень статистической значимости принималась величина $p < 0,05$. Для оценки силы взаимосвязи признаков использовался метод Спирмена (r) [13]. Показатель БРВ рассчитывался с помощью процедуры Каплана — Мейера [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективное исследование вошли пациенты, у которых был выявлен один солитарный метастатический очаг в печени. В соответствии с целью исследования пациенты

открытым способом были распределены в две группы. Экспериментальную группу составили 23 (45,1%) пациента, которым проводилась предварительная коагуляция сосуда, прилежащего к опухоли. В контрольную группу вошли 28 (54,9%) пациентов, которым перед процедурой РЧТА не проводилась коагуляция прилежащего сосуда. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и основным клиническим характеристикам пациентов (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, до проведения интервенционной процедуры не отмечено статистически значимых различий между характеристиками пациентов и метастатических очагов в группах сравнения. Анализ ключевых показателей

функционального состояния печени до и после РЧТА также не выявил статистически значимых различий и между исследуемыми группами (табл. 2).

В обеих группах повышение уровней печеночных ферментов имело проходящий характер. Постепенное снижение биохимических показателей отмечалось на 3-и сутки после РЧТА, а возврат к исходному значению происходил через 3 мес. после процедуры. Важно отметить, что показатель общего билирубина у всех пациентов оставался в пределах нормы в течение всего периода наблюдения.

В раннем послеоперационном периоде в обеих группах были отмечены незначительные осложнения,

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов в исследуемых группах (до процедуры РЧТА)
Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients in study groups (before RFTA)

Характеристика Parameter	Экспериментальная группа Experimental group	Контрольная группа Control group	p
Пол / Gender жен., n (%) / female, n (%) муж., n (%) / male, n (%)	13 (57) 10 (43)	14 (50) 14 (50)	0,8
Возраст, лет, Me (min-max) / Age, years, Me (min-max)	60,5 (58,0-68,0)	62,0 (60,1-74,0)	0,4
Стадия T по классификации TNM, n (%) / T-stage by TNM classification, n (%) T2 T3 T4	2 (9) 3 (13) 18 (78)	6 (21) 8 (29) 14 (50)	0,1
Синхронные метастазы / Synchronous metastases жен., n (%) / female, n (%) муж., n (%) / male, n (%)	18 (78) 5 (22)	23 (82) 5 (18)	0,7
Метастазы метастазы / Metachronous metastases жен., n (%) / female, n (%) муж., n (%) / male, n (%)	5 (22) 18 (78)	5 (18) 23 (82)	0,7
Размер метастазов, мм, Me (min-max) / Metastasis size, mm, Me (min-max)	29,0 (25-36)	23,5 (20,5-30,0)	0,3
Локализация метастазов, сегмент печени / Metastasis location, liver segment	6 (5-7)	6 (4-7)	0,4
Диаметр прилежащей вены, мм, Me (min-max) Adjacent vein diameter, mm, Me (min-max)	3,5 (3,2-3,8)	3,3 (3,1-3,6)	0,5
Степень дифференцировки опухоли (G) / Grade of tumor differentiation (G) G2, n (%) G3, n (%)	16 (70) 7 (30)	20 (71) 8 (29)	1,0

Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови у исследуемой популяции пациентов до и после РЧТА (Me (min-max))
Table 2. Blood biochemistry tests before and after RFTA (Me (min-max))

Показатель / Test	Экспериментальная группа / Experimental group	Контрольная группа / Control group	p
Альбумин, г/л / Albumin, g/L до РЧТА, / before RFTA через 1 сут после РЧТА / 1 day after RFTA через 3 сут после РЧТА / 3 days after RFTA	41 (38,9-43,0) 38,6 (35,0-43,0) 40,0(34,4-42,3)	42,0 (39,9-44,2) 40,5 (36,8-44,0) 41,1 (36,0-43,9)	0,3 0,3 0,2
АСТ, Ед/л / AST, U/L до РЧТА / before RFTA через 1 сут после РЧТА / 1 day after RFTA через 3 сут после РЧТА / 3 days after RFTA через 3 мес. после РЧТА / 3 months after RFTA	22,6 (20,1-29,1) 214,0 (171,0-250,0) 150,0 (116,0-186,0) 25,2 (20,3-35,6)	25,4 (20,9-32,6) 198,0 (162,0-291,0) 120,0 (95,0-180,0) 27,3 (22,5-35,3)	0,3 0,9 0,3 0,4
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L до РЧТА / before RFTA через 1 сут после РЧТА / 1 day after RFTA через 3 сут после РЧТА / 3 days after RFTA через 3 мес. после РЧТА, Ед/л 3 months after RFTA, U/L	21,0 (13,5-23,7) 205,0 (132,0-227,0) 122,0 (99,0-162,0) 23,5 (17,7-35,1)	23,6 (16,4-31,0) 142,0 (108,0-212,0) 92,0 (66,0-143,0) 23,5 (19,0-29,4)	0,4 0,2 0,2 0,9
Билирубин общий, мкмоль/л / Total bilirubin, μmol/L до РЧТА / before RFTA через 3 сут после РЧТА / 3 days after RFTA	11,8 (8,7-15,1) 11,9 (8,9-16,3)	14,1 (10,0-16,0) 13,5 (10,1-17,5)	0,2 0,3

Таблица 3. Частота осложнений и продолжительность госпитализации после РЧТА**Table 3.** Complications rate and the length of in-hospital postoperative stay

Характеристика / Parameter	Экспериментальная группа Experimental group	Контрольная группа Control group	p
Степень тяжести осложнений по классификации Clavien — Dindo Severity stage by Clavien — Dindo classification			
нет осложнений, n (%) / no complications, n (%)	12 (52)	18 (64)	0,4
степень I-II, n (%) / stage I-II, n (%)	11 (48)	10 (36)	0,4
степень IIIA-B, n (%) / stage IIIA-B, n (%)	1 (4)	1 (4)	1,0
Продолжительность госпитализации, дней, Me (min-max) Length of in-hospital postoperative stay, days, Me (min-max)	4 (4-5)	4 (3-5)	0,9

Таблица 4. Характеристика постабляционных изменений паренхимы печени (Me (min-max))**Table 4.** Characterization of post-ablation changes in the liver tissue (Me (min-max))

Характеристика / Parameter	Экспериментальная группа Experimental group	Контрольная группа Control group	p
Размер очага РЧТА через 1 сут, см³ / RFTA area size in 1 day, cm³	33,5 (20,6-82,4)	34,4 (24,5-70,80)	0,6
Размер очага постабляционного фиброза, см³ / Post-ablation fibrosis area size, cm³			
через 3 мес. после РЧТА / in 3 months after RFTA	24,4 (17,1-65,5)	24,4 (17,2-53,1)	0,9
через 6 мес. после РЧТА / in 6 months after RFTA	20,6 (14,1-57,9)	20,6 (17,1-48,0)	0,8

носившие, как правило, сочетанный характер. Осложнения в основном были представлены вагусными реакциями в сочетании с болевым синдромом продолжительностью до 6 ч. Кроме того, в раннем послеоперационном периоде в обеих группах были зарегистрированы по одному случаю развития абсцесса печени IIIA степени тяжести по классификации Clavien — Dindo (табл. 3).

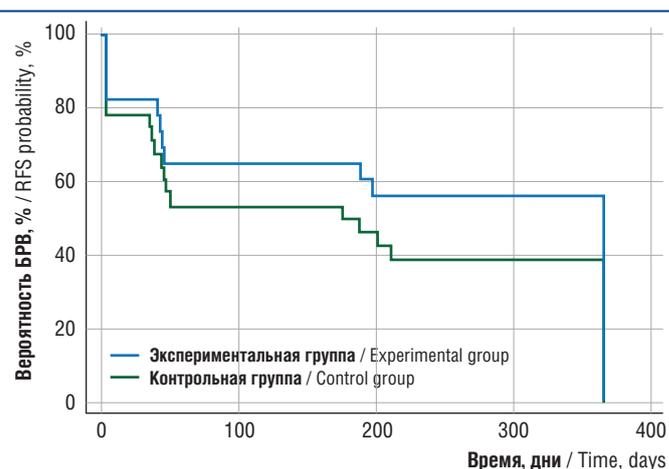
Не выявлены статистически значимые различия между группами по частоте и тяжести осложнений, а также по продолжительности госпитализации в послеоперационном периоде.

На фоне отсутствия значимых различий между двумя группами по основным параметрам безопасности особого внимания заслуживают результаты анализа постабляционного рентгенологического катамнеза и БРВ пациентов за период 6 и 12 мес.

После интервенционного вмешательства все пациенты проходили длительное наблюдение и контрольные обследования (КТ-ангиография) через 1 мес. после РЧТА и далее 1 раз в 3 мес. в течение года. Обследования проводились в соответствии с локальными стандартами медицинской помощи онкологическим пациентам, а также с учетом регулярно обновляемых клинических рекомендаций NCCN (США). Результаты представлены в таблице 4.

По данным КТ-ангиографии в послеоперационном периоде не было выявлено статистически значимых различий между группами в отношении размера очага постабляционного фиброза. Это значит, что предварительная коагуляция сосуда, прилежащего к метастазу, увеличивает радикальность воздействия РЧТА на опухоль и при этом не оказывает существенного влияния на объем поражения здоровой ткани. Другими словами, предварительная коагуляция как дополнительная процедура не приводит к атрофии целевого сегмента печени. В свою очередь, снижение инцидентности остаточной опухоли в зоне абляции (17,4% против 21,4%) свидетельствует о большей радикальности или эффективности РЧТА в экспериментальной группе по сравнению с контролем.

Показатель БРВ через 6 и 12 мес. после РЧТА был выше у пациентов с предварительной коагуляцией прилежаще-



Показатель БРВ RFS rate	Экспериментальная группа Experimental group	Контрольная группа Control group	p
БРВ (6 мес.) / RFS (6 months)	65,2%	53,6%	0,03
БРВ (12 мес.) / RFS (12 months)	56,5%	39,3%	0,04

Рисунок. Анализ БРВ по методу Каплана — Мейера**Figure.** Kaplan — Meier analysis for RFS

го сосуда по сравнению с группой контроля: 65,2% против 53,6% (95% ДИ 0,734–0,941; $p=0,03$; χ^2) и 56,5% против 39,3% (95% ДИ 0,734–0,941; $p=0,04$; χ^2) соответственно (см. рисунок).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительная коагуляция сосуда, прилежащего к солитарному метастазу КРП в печени, позволяет уменьшить эффект теплоотведения из зоны РЧТА и, тем самым, повысить радикальность воздействия на опухоль без существенного влияния на здоровую паренхиму печени и без увеличения частоты серьезных осложнений. Предварительная коагуляция прилежащего сосуда приводит

к снижению инцидентности остаточной опухоли в зоне абляции и увеличению показателей БРВ пациентов в течение 6 и 12 мес.

Исследуемый метод не требует дополнительных финансовых и технических затрат, не увеличивает продолжительность госпитализации и потенциально может рассматриваться в качестве альтернативы у пациентов с противопоказаниями или ограничениями для выполнения химиоэмболизации в рамках подготовки к РЧТА.

Литература / References

- Kopetz S., Chang G.J., Overman M.J. et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;(27):3677–3683. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5278.
- Sangro B., D'Avola D., Icarrairaegui M., Prieto J. Transarterial therapies for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(7):1057–1073. DOI: 10.1517/14656566.2011.545346.
- Lu D.S., Raman S.S., Limanond P. et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol.* 2003;14:1267–1274. DOI: 10.1097/01.rvi.0000092666.72261.6b.
- Lu D.S., Raman S.S., Vodopich D.J. et al. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the "heat sink" effect. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(1):47–51. DOI: 10.2214/ajr.178.1.1780047.
- Machi J., Oishi A.J., Sumida K. et al. Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *Cancer J.* 2006;12(4):318–326. DOI: 10.1097/00130404-200607000-00011.
- Дударев В.С. Малоинвазивные технологии в лечении злокачественных образований печени. *Онкологический журнал.* 2007;1(2):126–144. [Dudarev V.S. Minimally invasive technologies in the treatment of malignant liver tumors. *Oncological Journal.* 2007;1(2):126–144 (in Russ.).]
- Мурашко К.Л., Кудряшов В.А., Юрковский А.М. Сравнение данных loco-регионарной радиочастотной терапии и хирургической резекции опухолевой патологии печени в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере. *Проблемы здоровья и экологии.* 2020;4(66):87–91. [Murashko K.L., Kudryashov V.A., Yurkovskiy A.M. Comparison of the data of loco-regional radiofrequency therapy and surgical resection of tumor lesions in the liver in the Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary. *Problems of health and ecology.* 2020;4(66):87–91 (in Russ.).]
- Veteläinen R., Dinant S., van Vliet A. et al. Portal vein ligation is as effective as sequential portal vein and hepatic artery ligation in inducing contralateral liver hypertrophy in a rat model. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(7):1181–1188. DOI: 10.1097/01.RVI.0000228460.48294.2E.
- Veltri A., Moretto P., Doriguzzi A. et al. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol.* 2006;16(3):661–669. DOI: 10.1007/s00330-005-0029-9.
- Lencioni R., Cioni D., Bartolozzi C. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of liver malignancies: techniques, indications, imaging findings, and clinical results. *Abdom Imaging.* 2001;26(4):345–360. DOI: 10.1007/s002610000194.
- Sangro B., D'Avola D., Iñarrairaegui M., Prieto J. Transarterial therapies for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(7):1057–1073. DOI: 10.1517/14656566.2011.545346.
- Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- Румянцев П.О., Саенко У.В., Румянцева У.В. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ. *Проблемы эндокринологии.* 2009;55(5):48–55. DOI: 10.14341/probl20095548-55. [Rumyantsev P.O., Saenko U.V., Rumyantseva U.V. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part I. Univariate statistical analysis. *Problems of Endocrinology.* 2009;55(5):48–55 (in Russ.).] DOI: 10.14341/probl20095548-55.
- Cox D.R. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 1972;34:187–202. DOI: 10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мурашко Константин Леонидович — врач-рентгенолог, учреждение «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»; 246027, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Медицинская, д. 2; ORCID iD 0000-0003-3997-7612.

Юрковский Алексей Михайлович — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 3 с курсом лучевой диагностики, УО «ГомГМУ»; 246050, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Ланге, д. 5; ORCID iD 0000-0003-0808-183X.

Сорокин Виталий Геннадьевич — ассистент кафедры рентгеноэндovasкулярных методов диагностики и лечения, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8402-4584.

Громов Дмитрий Геннадьевич — д.м.н., заведующий кафедрой рентгеноэндovasкулярных методов диагностики и лечения, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий отделением рентгеноэндovasкулярной диагностики и лечения, ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»; 105187, Россия, г. Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7500-4987.

Тавлуева Евгения Валерьевна — д.м.н., заведующая региональным сосудистым центром ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»; 105187, Россия, г. Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6796-212X.

Контактная информация: Мурашко Константин Леонидович, e-mail: kostya199172@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.05.2022.

Поступила после рецензирования 22.06.2022.

Принята в печать 15.07.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Konstantin L. Murashko — Radiologist, Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary; 2, Medysynskaya str., Gomel, 246027, Republic of Belarus; ORCID iD 0000-0003-3997-7612.

Alexei M. Yurkovskiy — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases with a course of radiology No. 3, Gomel State Medical University; 5, Lange str., Gomel, 246050, Republic of Belarus; ORCID iD 0000-0003-0808-183X.

Vitalii G. Sorokin — Research Associate of the Department of Interventional Radiology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8402-4584.

Dmitry G. Gromov — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Interventional Radiology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; Head of the Department of Interventional Radiology, F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya str., Moscow, 105187, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7500-4987.

Evgenia V. Tavluueva — Dr. Sc. (Med.), Head of the Regional Vascular Center, F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya str., Moscow, 105187, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6796-212X.

Contact information: Konstantin L. Murashko, e-mail: kostya199172@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 27.05.2022.

Revised 22.06.2022.

Accepted 15.07.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-319-325

Суррогатные конечные точки при платинорезистентных рецидивах рака яичников

А.А. Румянцев¹, А.С. Тюляндина^{1,2}, Э.Р. Израелян³, М.Ю. Федянин^{1,4,5},
С.Л. Гуроров¹, С.А. Тюляндин¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

⁴ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва, Россия

⁵ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: «золотым стандартом» оценки эффективности терапии является показатель общей выживаемости (ОВ), однако в ряде случаев оценка ОВ может быть значительно затруднена. Широко используются так называемые суррогатные маркеры эффективности терапии, например частота объективного ответа (ЧОО) и выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Цель исследования: оценка релевантности различных маркеров эффективности терапии при платинорезистентных рецидивах рака яичников (РЯ).

Материал и методы: был проведен поиск исследований в базе данных PubMed за период с 01.01.2000 по 01.07.2019. Критерии отбора включали: 1) рецидивы эпителиального РЯ; 2) бесплатиновый интервал ≤ 6 мес.; 3) стандартную химиотерапию (ХТ) без включения таргетных и экспериментальных препаратов; 4) опубликованную ЧОО и критерии оценки, данные по ВБП и ОВ пациенток. Проведен корреляционный и линейный регрессионный анализ для выявления взаимосвязи между различными показателями эффективности терапии. Относительный вес исследования в модели определялся в соответствии с количеством включенных пациенток. Статистический анализ данных проведен с помощью программного обеспечения R и RStudio.

Результаты исследования: оценено 7156 исследований, для анализа отобрано 157 работ, соответствующих критериям включения/исключения. Данные ВБП пациенток были представлены в 104 исследованиях ($n=5081$), ОВ — в 99 ($n=5089$). Усредненный показатель ЧОО составил 17,2% (бесплатиновая ХТ — 13,6%, платиносодержащая ХТ — 36,7%; $p<0,001$), усредненная медиана ВБП составила 3,68 мес. (3,38 и 5,37 мес. соответственно; $p<0,001$). Выявлена достоверная корреляция между ЧОО и ВБП ($r=0,62$; $p<0,001$). По результатам линейного регрессионного анализа отмечено увеличение медианы ВБП на 0,5 мес. на каждые 10% увеличения ЧОО ($p<0,001$). Достоверная корреляция между ЧОО и ОВ не отмечалась.

Выводы: результаты проведенного метаанализа позволяют уточнить роль суррогатных биомаркеров при платинорезистентных рецидивах РЯ. В исследованиях платинорезистентных рецидивов показатель ЧОО являлся надежным предиктором ВБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак яичников, платинорезистентность, химиотерапия, суррогатные конечные точки, систематический обзор, метаанализ.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Израелян Э.Р. и др. Суррогатные конечные точки при платинорезистентных рецидивах рака яичников. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(6):319–325. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-319-325.

Surrogate endpoints in platinum-resistant recurrent ovarian cancer

A.A. Rumyantsev¹, A.S. Tyulyandina^{1,2}, E.R. Israelyan³, M.Yu. Fedyanin^{1,4,5},
S.L. Gutorov¹, S.A. Tjulandin¹

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

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

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴Moscow Clinical Research Center "Kommunarka", Moscow, Russian Federation

⁵N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: overall survival (OS) is the gold-standard primary end point for cancer clinical trials to evaluate the outcome of therapy. However, in some cases the direct assessment of OS can be inappropriate. Therefore, various surrogate endpoints, such as overall response rate (ORR) and progression-free survival (PFS), are used commonly in clinical trials.

Aim: to assess the relevance of mentioned endpoints in platinum-resistant recurrent ovarian cancer.

Patients and Methods: we used PubMed queries to search for all ovarian cancer studies from 01/01/2000 to 07/01/2019. Key inclusion criteria were: 1) recurrent epithelial ovarian cancer, 2) platinum-free interval ≤ 6 months, 3) standard chemotherapy (CT) without targeted and/or experimental drugs, 4) reported objective response rate, PFS and OS, as well as response assessment criteria. Correlation and linear regression analysis were conducted to identify the relationship between various markers of therapy efficacy. Trials were weighted according to the number of enrolled patients. Statistical analysis of the data was performed using R and RStudio software.

Results: 7156 studies were reviewed, and 157 studies meeting the inclusion/exclusion criteria were selected. PFS and OS data were available in 104 (n=5081) and 99 (n=5089) studies, respectively. The average ORR was 17.2% (non-platinum CT — 13.6%, platinum-based CT — 36.7%; $p < 0.001$), and median PFS was 3.68 months (3.38 and 5.37 months, respectively; $p < 0.001$). A significant correlation was found between ORR and PFS ($r = 0.62$; $p < 0.001$). Linear regression analysis identified 0.5 months increase in median PFS for every 10% increase in ORR ($p < 0.001$). There was no significant correlation between ORR and OS.

Conclusions: the meta-analysis results provide valuable information for understanding the role of surrogate biomarkers in platinum-resistant recurrent ovarian cancer. ORR is a reliable predictor of PFS in this patient population.

KEYWORDS: ovarian cancer, platinum resistance, chemotherapy, surrogate endpoints, systematic review, meta-analysis.

FOR CITATION: Romyantsev A.A., Tyulyandina A.S., Israelyan E.R. et al. Surrogate endpoints in platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(6):319–325 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-319-325.

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) — одна из наиболее агрессивных опухолей женской репродуктивной системы, ежегодно в России более 7000 женщин умирают от этого заболевания [1]. Заболевание характеризуется хроническим рецидивирующим течением, у большинства пациенток развиваются рецидивы [2]. Несмотря на некоторые успехи в молекулярно-направленной терапии, рецидивы РЯ остаются неизлечимым состоянием, и цели лечения пациенток включают увеличение продолжительности и улучшение качества жизни за счет сдерживания прогрессирующего опухолевого процесса и контроля симптомов болезни [3, 4].

«Золотым стандартом» оценки эффективности различных терапевтических опций при злокачественных новообразованиях является показатель общей выживаемости (ОВ). В то же время в ряде случаев оценка ОВ может быть значительно затруднена вследствие разных причин: необходимости более длительного периода наблюдения за пациентками, влияния последующей противоопухолевой терапии или применения иных методов лечения. По этой причине в лечении злокачественных опухолей в настоящее время широко используются так называемые суррогатные конечные точки — маркеры эффективности терапии, основанные на оценке более быстро достижимых показателей, таких как частота объективного ответа (ЧОО), выживаемость без прогрессирования (ВБП) или частота контроля заболевания [5].

Цель исследования: оценка информативности использования различных маркеров эффективности противоопухолевой терапии платинорезистентных рецидивов РЯ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки эффективности различных вариантов противоопухолевой терапии платинорезистентных рецидивов РЯ был проведен систематический поиск в базе данных PubMed/MedLine. Отобраны исследования, опубликованные в период с 01.01.2000 по 01.07.2019. Поисковый запрос для экстракции данных включал: (ovarian*[Title] OR OVARIAN NEOPLASMS [MESH]) AND (RESISTANT OR RECURRENT OR PLATINUM-RESISTANT OR REFRACTORY OR PLATINUM-REFRACTORY). Если в опубликованном исследовании результаты применения того или иного агента были представлены в виде двух различных групп, они включались в систематический обзор и последующий метаанализ как самостоятельные исследования.

Краткие критерии включения: 1) пациентки с морфологически верифицированным эпителиальным РЯ с платинорезистентными рецидивами (интервал ≤ 6 мес.); 2) проведение стандартной платиносодержащей или неплатиновой химиотерапии (ХТ); 3) отсутствие сопутствующей терапии таргетными препаратами, экспериментальными пре-

паратами или высокодозной ХТ; 4) наличие опубликованных данных по частоте достижения объективного ответа и критериев, использованных для оценки (RECIST [6], ВОЗ или методы оценки, основанные на определении динамики онкомаркера СА-125 [7]); 5) наличие данных по ОВ и ВБП. Результаты поиска литературы просмотрены двумя специалистами, исключены повторы, исследования с промежуточными результатами.

Исключались исследования, использовавшие нестандартные или неопределенные критерии платинорезистентности, нестандартные варианты противоопухолевой терапии для рецидивов РЯ, работы без опубликованных данных по ЧОО, а также исследования, посвященные целенаправленному изучению редких гистологических подтипов РЯ, равно как и публикации с описанием клинических случаев, обзорные статьи, доклинические исследования.

Из отобранных исследований проводилась экстракция данных об авторах и годе публикации работы, режиме терапии, использовании платиновых агентов, количестве пациенток, критериях оценки ответа, показателе ЧОО, медиане возраста, линиях ранее проведенной ХТ, проценте пациенток с серозным РЯ, медианах ВБП и ОВ.

Статистический анализ данных проведен при помощи программного обеспечения R и RStudio. Для проведения анализа было использовано arcsin-преобразование исходных данных по ЧОО на терапию, так как при оценке распределения ЧОО, выраженной в процентах, нами было отмечено значительное смещение влево в сторону 0. Преобразование осуществлялось по следующей формуле:

$$\arcsin(\text{ЧОО}, \%) = \arcsin(\sqrt{\text{ЧОО}, \%}) - 0,2854.$$

Проводился линейный регрессионный анализ для оценки влияния ЧОО на ВБП, ОВ, а также влияния ВБП на ОВ. Каждое исследование включалось в регрессионный анализ в качестве отдельного наблюдения. Расчеты проводились после логарифмического преобразования медиан соответствующих показателей. Относительный вес исследования в регрессионной модели определялся в соответствии с количеством включенных в него пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Суммарно нами было проанализировано 7156 исследований, опубликованных за вышеуказанный период времени, для дальнейшего анализа было отобрано 157 исследований, соответствующих критериям включения, из них эффективность платиновой и неплатиновой терапии была оценена в 44 (n=1055) и 113 (n=5272) исследованиях соответственно. На рисунке 1 представлена схема PRISMA (The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) отбора исследований для проведения анализа.

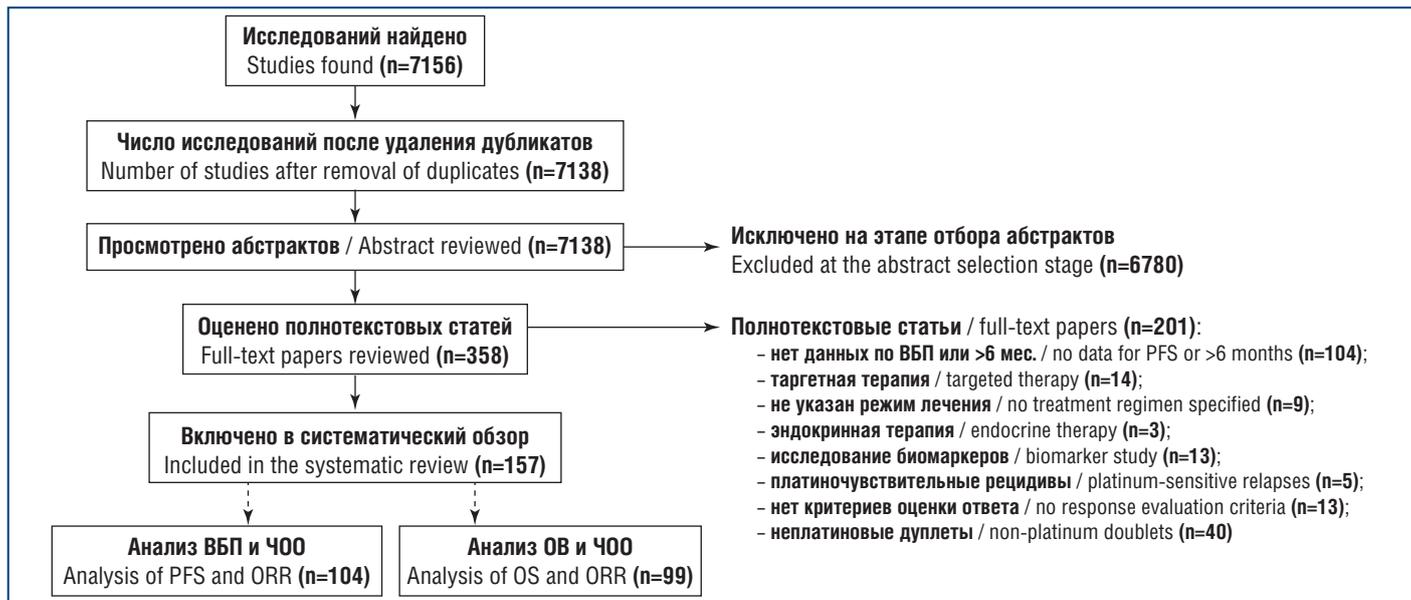


Рис. 1. Схема PRISMA, отображающая процесс отбора исследований для анализа

Fig. 1. PRISMA diagram to show the process of selecting studies for meta-analysis

Анализ показателей ЧОО и ВБП

Данные ВБП были представлены в 104 исследованиях, в которые в общей сложности включена 5081 женщина, краткие характеристики исследований суммированы в таблице 1.

В целом усредненный показатель ЧОО составил 17,2%, на фоне бесплатиновой ХТ — 13,6% (95% ДИ), платиносодержащей ХТ — 36,7% (95% ДИ) ($p < 0,001$). Усредненная медиана ВБП составила 3,68 мес. (95% ДИ 3,40–3,90), для бесплатиновой и платиносодержащей ХТ данный показатель составил 3,38 мес. (95% ДИ 3,18–3,60) и 5,37 мес. (95% ДИ 4,36–6,61) соответственно ($p < 0,001$). Была выявлена достоверная корреляция между ЧОО и ВБП ($r = 0,62$; $p < 0,001$). Для оценки влияния вероятности достижения объективного ответа на ВБП пациенток был проведен регрессионный анализ с поэтапным включением в регрессионную модель различных переменных. По результатам проведенного анализа было выявлено достоверное увеличение медианы ВБП при увеличении ЧОО, репортированной в исследованиях. Было выявлено, что при увеличении показателя ЧОО на каждые 10% медиана ВБП увеличивалась на $\approx 0,5$ мес. ($p < 0,001$), регрессионное уравнение можно представить следующим образом:

$$\log(PFS_{\text{мес.}}) = 0,87 + \arcsin(ORR\%) \times 1,0065$$

или (использование нетрансформированных данных)

$$PFS_{\text{мес.}} = 2,91 + ORR\% \times 5,13.$$

Данные графически отображены на рисунке 2А. Дополнительно был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ с изучением влияния других факторов на ВБП (log) пациенток, результаты которого суммированы в таблице 2.

Анализ показателей ЧОО и ОВ

Данные ОВ были представлены в 99 исследованиях, в которые суммарно было включено 5089 пациенток (табл. 3).

В целом усредненный показатель ОВ составил 11,4 мес. Корреляция между ЧОО и ОВ не отмечена ($r = 0,07$; $p = 0,45$).

Таблица 1. Характеристики исследований и пациенток (ЧОО и ВБП)

Table 1. Study and patient characteristics (ORR and PFS)

Параметр / Parameter	Значение / Value
Суммарное количество пациенток, Me (min-max) / Total number of patients, Me (min-max)	5081 (8-416)
Возраст пациенток, лет, Me (min-max) / Patient Age, years, Me (min-max)	60 (50-68)
Платиносодержащая ХТ, n (%) / Platinum-based CT, n (%)	32 (30,7%) / 922 (18,1%)*
Неплатиновая ХТ, n (%) / Non-platinum CT, n (%)	74 (69,3%) / 4159 (81,9%)*
Оценка ответа: / Response evaluation: инструментальная, n (%) / Instrumental, n (%) биологическая, n (%) / Biological, n (%)	56 (53,8%) / 3115 (61,4%)* 48 (46,2%) / 1966 (38,6%)***
Неплатиновые агенты: / Non-platinum agents: таксаны, n (%) / taxanes, n (%) гемцитабин, n (%) / gemcitabine, n (%) ПЛД/доксорубицин, n (%) / PLD/doxorubicin, n (%) топотекан, n (%) / topotecan, n (%) этопозид, n (%) / etoposide, n (%) другие, n (%) / other, n (%)	19 (18,3%) / 754 (14,8%)* 22 (21,1%) / 900 (17,7%)* 20 (19,2%) / 1443 (28,4%)* 21 (20,2%) / 1030 (20,2%)* 7 (6,7%) / 229 (4,5%)* 15 (14,4%) / 725 (14,3%)*
Количество линий терапии, Me (min-max) / Number of treatment lines, Me (min-max)	2 (1-4)***
Серозный гистотип, %, Me (min-max) / Serous histotype, %, Me (min-max)	75 (42-91%)****

Примечание. Здесь и в табл. 3. ПЛД — пегилированный липосомальный доxorубицин. * Количество исследований / Количество пациенток; ** или смешанные модели оценки эффективности терапии; *** данные отсутствуют по 16 исследованиям; **** данные отсутствуют по 39 исследованиям.

Note. Here and in table 3. PLD — pegylated liposomal doxorubicin. * Number of studies / number of patients; ** or mixed treatment efficacy models; *** data not available for 16 studies; **** data not available for 39 studies.

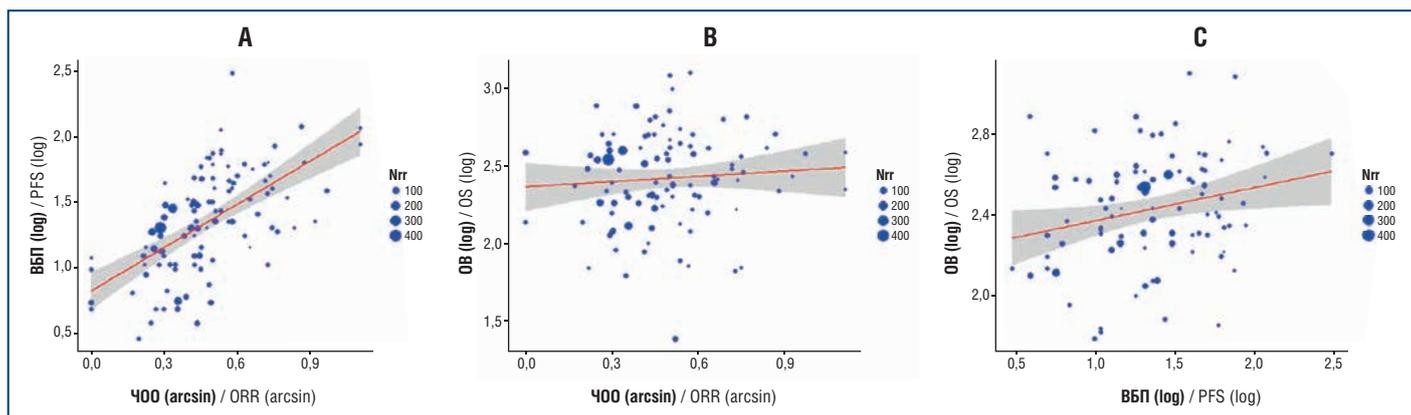


Рис. 2. Корреляционный анализ показателей ЧОО, ВБП и ОВ при платинорезистентных рецидивах РЯ.

А — анализ корреляции ЧОО и ВБП, В — анализ корреляции ЧОО и ОВ, С — анализ корреляции ВБП и ОВ

Fig. 2. Correlation analysis of ORR, PFS and OS in platinum-resistant relapses of ovarian cancer.

А — correlation analysis of ORR and PFS, В — correlation analysis of ORR and OS, С — correlation analysis of PFS and OS

Таблица 2. Многофакторный регрессионный анализ (ЧОО и ВБП)

Table 2. Multivariate regression analysis (ORR and PFS)

Фактор / Factor	Расчетное влияние / Estimated Impact	95% ДИ / 95% CI	p
β_0 (исходная точка / reference point)	0,852	0,662-1,042	<0,0001
ЧОО _{arcsin} / ORR _{arcsin}	0,996	0,586-1,405	<0,0001
Оценка ответа (CA-125) / Response evaluation (CA-125)	-0,182	-0,313- -0,051	0,007
Платиносодержащая терапия / Platinum-based therapy	0,261	0,083-0,440	0,005
Таксаны / Taxanes	-0,015	-0,215-0,185	0,881
ПЛД/доксорубин / PLD/Doxorubicin	0,066	-0,100-0,231	0,438
Топотекан / Topotecan	0,162	-0,021-0,345	0,085
Гемцитабин / Gemcitabine	-0,015	-0,204-0,174	0,879
Этопозид / Etoposide	-0,021	-0,304-0,262	0,882

Примечание. Здесь и в табл. 4. ДИ — доверительный интервал.

Note. Here and in table 4. CI — confidence interval.

Для более точной оценки влияния вероятности достижения объективного ответа на ОВ был проведен регрессионный анализ, по результатам которого не было отмечено значимого увеличения медианы ОВ при увеличении ЧОО ($p=0,648$). Данные графически отображены на рисунке 2В. Дополнительно был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ с изучением влияния других факторов на ВБП (log), результаты которого суммированы в таблице 4. Мы не выявили факторы, оказывающие достоверное влияние на ОВ.

При помощи аналогичной методологии был проведен анализ взаимосвязи ВБП и ОВ (рис. 2С). Отмечено достоверное увеличение ОВ на $\approx 0,5$ мес. за каждый месяц увеличения ВБП ($p=0,021$), при этом уровень корреляции был низким ($r=0,24$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные результаты систематического обзора и метаанализа посвящены использованию суррогатных биомаркеров при платинорезистентных рецидивах РЯ. Данные литературы по этой проблеме представляются

противоречивыми. P.G. Rose et al. [8] в 2010 г. опубликовали результаты анализа 11 исследований ($n=407$), в которые включались пациентки с платинорезистентными рецидивами РЯ. Авторы исследования не выявили значимой корреляции между ЧОО и ВБП ($r=0,477$; $p=0,0042$), ЧОО и ОВ ($r=0,404$; $p=0,086$). В 2017 г. M.K. Siddiqui et al. [3] представили результаты более крупного метаанализа по изучению рецидивов РЯ, в который вошли 39 исследований ($n=9223$). Результаты показали увеличение ВБП на 1,2 мес., ОВ — на 2,83 мес. на каждые 10% повышения ЧОО. При этом из 39 включенных работ всего 10 исследований были посвящены платинорезистентным рецидивам РЯ.

Результаты нашего метаанализа продемонстрировали выраженную корреляцию между непосредственной эффективностью терапии — ЧОО — и показателем ВБП при платинорезистентных рецидивах РЯ. Мы отметили достоверную корреляцию между ВБП и ЧОО, и при регрессионном анализе выявили, что при увеличении показателя ЧОО на каждые 10% медиана ВБП увеличивалась на $\approx 0,5$ мес.; различия были статистически значимыми ($p<0,001$). Явным преимуществом этой работы является анализ большого количества исследований, посвященных

Таблица 3. Характеристики исследований и пациенток (ЧОО и ОВ)**Table 3.** Study and patient characteristics (ORR and OS)

Параметр / Parameter	Значение / Evaluation
Суммарное количество пациенток, Ме (min-max) / Total number of patients, Me (min-max)	5089 (8-416)
Возраст пациенток, лет, Ме (min-max) / Patient Age, years, Me (min-max)	60 (50-68)
Платиносодержащая ХТ, п (%) / Platinum-based CT, n (%)	32 (32,3%) / 902 (17,7%)*
Неплатиновая ХТ, п (%) / Non-platinum CT, n (%)	67 (67,7%) / 4187 (82,3%)*
Оценка ответа: / Response evaluation: инструментальная, п (%) / instrumental, n (%) биологическая, п (%) / biological, n (%)	51 (51,5%) / 3146 (61,2%)* 48 (48,5%) / 1943 (38,2%)***
Неплатиновые агенты: / Non-platinum agents: таксаны, п (%) / taxanes, n (%) гемцитабин, п (%) / gemcitabine, n (%) ПЛД/доксорубин, п (%) / PLD/doxorubicin, n (%) топотекан, п (%) / topotecan, n (%) этопозид, п (%) / etoposide, n (%) другие, п (%) / other, n (%)	17 (17,2%) / 875 (17,2%)* 20 (20,2%) / 867 (17,0%)* 18 (18,2%) / 1343 (26,4%)* 19 (19,2%) / 943 (18,5%)* 8 (8,0%) / 245 (4,8%)* 17 (17,2%) / 816 (16,1%)*
Количество линий терапии, Ме (min-max) / Number of treatment lines, Me (min-max)	2 (1-4)***
Серозный гистотип, %, Ме (min-max) / Serous histotype, %, Me (min-max)	73 (42-91%)****

См. примечания и сноски к таблице 1.

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ (ЧОО и ОВ)**Table 4.** Multivariate regression analysis (ORR and OS)

Фактор / Factor	Расчетное влияние / Estimated Impact	95% ДИ / 95% CI	p
β_0 (исходная точка / reference point)	2,355	2,160-2,553	<0,001
ЧОО _{arcsin} / ORR _{arcsin}	0,210	-0,220-0,645	0,35
Оценка ответа (CA-125) / Response evaluation (CA-125)	-0,109	-0,240-0,026	0,12
Платиносодержащая терапия / Platinum-based therapy	-0,0622	-0,250-0,121	0,51
Таксаны / Taxanes	0,0854	-0,120-0,290	0,41
ПЛД/доксорубин / PLD/Doxorubicin	0,0378	-0,130-0,208	0,66
Топотекан / Topotecan	0,0396	-0,150-0,228	0,68
Гемцитабин / Gemcitabine	0,0572	-0,140-0,250	0,56
Этопозид / Etoposide	-0,054	-0,340-0,232	0,71

См. примечания и сноски к таблице 2.

изучению различных терапевтических опций при платинорезистентных рецидивах РЯ — по нашим данным, эта работа является наиболее крупным исследованием в данной области.

При этом стоит подчеркнуть, что в нашей работе оценивалась только эффективность ХТ. Мы целенаправленно исключали исследования с применением каких-либо вариантов таргетной терапии, в первую очередь антиангиогенных препаратов. Кроме того, мы не учитывали влияние наличия мутаций в генах *BRCA1/2* и других генетических маркеров на результаты лечения пациенток, которые могут существенным образом влиять на непосредственные и отдаленные результаты лечения [9, 10]. В то же время в контексте отсутствия специального отбора пациенток в исследование в зависимости от BRCA-статуса представ-

ляется маловероятным, что данный фактор мог внести существенный дисбаланс.

Отдельно отметим, что в многофакторном линейном регрессионном анализе ВВП была подтверждена превосходящая эффективность платиносодержащей ХТ по сравнению с неплатиновой моно-ХТ ($\beta=0,261$; $p=0,005$), что подтверждает целесообразность повторного назначения платиносодержащей ХТ у пациенток с рецидивами РЯ вне зависимости от сроков их развития. Это согласуется с консенсусом ESMO-ESGO 2019, в соответствии с которым при выборе терапии следует учитывать ряд факторов, включающих токсичность ранее проведенной терапии, наличие противопоказаний к назначению платиновых агентов, необходимость контроля симптомов заболевания и другие критерии [11].

С другой стороны, несмотря на стойкую корреляцию между ЧОО и ВБП, в нашем исследовании не отмечено аналогичной взаимосвязи между ЧОО и ОВ. Именно ОВ считается наиболее важным параметром эффективности терапии. В то же время исходные недостатки дизайна работы — отсутствие сбора данных по предшествующей и последующей терапии, длительности периода наблюдения за пациентками — могут резко снижать информативность анализа ОВ. По этой причине мы можем предположить, что оценка ОВ может быть значительно искажена вследствие ряда систематических ошибок. Следовательно, по нашему мнению, будет корректнее ориентироваться именно на результаты оценки ВБП.

Наше исследование имеет ряд других ограничений и недостатков: в первую очередь ретроспективную природу проводимого сравнения эффективности терапии, нерандомизационный дизайн включенных исследований, а также значительный временной интервал. Как и при проведении любого другого непрямого сравнения, нельзя полностью исключить наличие ряда нераспознанных факторов, которые могли оказать влияние на полученные результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного метаанализа позволяют уточнить роль суррогатных биомаркеров при платинорезистентных рецидивах РЯ. В исследованиях платинорезистентных рецидивов РЯ показатель ЧОО является надежным предиктором ВБП.

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). МНИОМ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020.
- [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant Neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). MNIOM im. P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMTs Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2020 (in Russ.)].
- Hanker L.C., Loibl S., Burchardi N. et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol.* 2012;23:2605–2612. DOI: 10.1093/annonc/mds203.
- Siddiqui M.K., Tyczynski J., Pahwa A., Fernandes A.W. Objective response rate is a possible surrogate endpoint for survival in patients with advanced, recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;146:44–51. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.03.515.
- Herzog T.J. Recurrent Ovarian Cancer: How Important Is It to Treat to Disease Progression? *Clin Cancer Res.* 2004;10:7439–7449. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0683.
- Tate Thigpen J. Contemporary phase III clinical trial endpoints in advanced ovarian cancer: assessing the pros and cons of objective response rate, progression-free survival, and overall survival. *Gynecol Oncol.* 2015;136:121–129. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.10.010.
- Schwartz L.H., Litière S., de Vries E. et al. RECIST 1.1 — Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016;62:132–137. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.081.
- Rustin G.J.S., Vergote I., Eisenhauer E. et al. Definitions for Response and Progression in Ovarian Cancer Clinical Trials Incorporating RECIST 1.1 and CA 125 Agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:419–423. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182070f17.
- Rose P.G., Tian C., Bookman M.A. Assessment of tumor response as a surrogate endpoint of survival in recurrent/platinum-resistant ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2010;117:324–329. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.01.040.
- Alsop K., Fereday S., Meldrum C. et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation — Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30:2654–2663. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.8545.
- Lindemann K., Gao B., Mapagu C. et al. Response rates to second-line platinum-based therapy in ovarian cancer patients challenge the clinical definition of platinum resistance. *Gynecol Oncol.* 2018;150:239–246. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.05.020.
- Colombo N., Sessa C., du Bois A. et al. ESMO—ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019;30:672–705. DOI: 10.1093/annonc/mdz062.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Румянцев Алексей Александрович — к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115438, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0003-4443-9974.

Тюляндина Александра Сергеевна — д.м.н., заведующая отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115438, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; профессор кафедры онкологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-6104-7473.

Израелян Эдгар Рудикович — ординатор кафедры онкологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6666-549X.

Федянин Михаил Юрьевич — д.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115438, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; руководитель химиотерапевтической службы ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»; 108814, Россия, г. Москва, пос. Сосенское п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8; научный консультант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 105203, Россия, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; ORCID iD 0000-0001-5615-7806.

Гуторов Сергей Львович — д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115438, Россия, г. Москва, ш. Каширское, д. 23; ORCID iD 0000-0001-5912-1155.

Тюляндин Сергей Алексеевич — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115438, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0001-9807-2229.

Контактная информация: Румянцев Алексей Александрович, e-mail: alexeymma@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 15.03.2022.

Поступила после рецензирования 07.04.2022.

Принята в печать 04.05.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Alexey A. Rumyantsev — Dr. Sc. (Med.), Senior Research Associate, Department of Chemotherapy No. 4 of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4443-9974.

Alexandra S. Tyulyandina — Dr. Sc. (Med.), Head of Department of Chemotherapy No. 4 of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; Professor, Oncology Department of the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6104-7473.

Edgar R. Israelyan — Clinical Resident, Department of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6666-549X.

Mikhail Yu. Fedyanin — Dr. Sc. (Med.), Senior Research Associate, Department of Chemotherapy No. 2 of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; Head of the Chemotherapy Service, Moscow Clinical Research Center "Kommunarka"; 8, Sosensky stan, Sosenskoye village Kommunarka, Moscow, 108814, Russian Federation; Scientific Consultant, N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya str., Moscow, 105203, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5615-7806.

Sergey L. Gutorov — Dr. Sc. (Med.), Leading Research Associate, Department of Chemotherapy No. 4 of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5912-1155.

Sergey A. Tjulandin — Dr. Sc. (Med.), Chief Scientific Associate, Department of Chemotherapy No. 2 of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9807-2229.

Contact information: Alexey A. Rumyantsev, e-mail: alexeymma@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 15.03.2022.

Revised 07.04.2022.

Accepted 04.05.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-326-333

Как достичь баланса между эффективностью лечения и качеством жизни пациента с метастатическим раком молочной железы

Е.В. Артамонова¹⁻³, Е.В. Ткаченко⁴, Ж. Фрейер⁵, С.Н. Чернядьева⁶¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия²РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия³ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия⁵Госпитальный центр Лион-Сюд, Лион, Франция⁶КОГКБУЗ «Центр онкологии и медицинской радиологии», Киров, Россия

РЕЗЮМЕ

1 июля 2022 г. в рамках VII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи — 2022», одного из крупнейших мероприятий в области онкологии, объединяющего широкий круг специалистов из России и зарубежья, состоялся симпозиум, посвященный современным возможностям в лечении метастатического рака молочной железы (РМЖ) и достижению баланса между эффективностью терапии и качеством жизни пациентов. Сопредседателями симпозиума выступили Артамонова Елена Владимировна (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) и Ткаченко Елена Викторовна (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России).

В статье представлены прозвучавшие в рамках симпозиума доклады о факторах выбора химиотерапии при метастатическом РМЖ и особенностях химиотерапии при люминальных подтипах HER2 метастатического РМЖ, а также два клинических примера тактики ведения метастатического РМЖ у женщины и мужчины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, онкология, химиотерапия, метастазы, винорелбин, капсулы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Артамонова Е.В., Ткаченко Е.В., Фрейер Ж., Чернядьева С.Н. Как достичь баланса между эффективностью лечения и качеством жизни пациента с метастатическим раком молочной железы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(6):326–333. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-326-333.

How to achieve balance between the efficacy of metastatic breast cancer treatment and the quality of life

E.V. Artamonova¹⁻³, E.V. Tkachenko⁴, G. Freyer⁵, S.N. Chernyad'eva⁶¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation⁴N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation⁵Medical Oncology Department, Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon, France⁶Center of Oncology and Medical Radiology, Kirov, Russian Federation

ABSTRACT

On July 01, 2022, a symposium focused on the current prospects of metastatic breast cancer (BC) treatment and the achievement of balance between the efficacy of therapy and the quality of life was held within the 7th St. Petersburg International Oncology Forum White Nights — 2022. The Forum was one of the largest events in oncology which brought together a broad range of specialists from Russia and other countries. The symposium was co-chaired by Elena V. Artamonova (N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology) and Elena V. Tkachenko (N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology).

The article includes symposium presentations elucidating factors, associated with the selection of chemotherapy for metastatic breast cancer; specific chemotherapy for metastatic luminal HR+/Her2- tumors; and two clinical case reports describing the tactics of BC management in a female and male patient.

KEYWORDS: breast cancer, oncology, chemotherapy, metastases, vinorelbine, capsules.

FOR CITATION: Artamonova E.V., Tkachenko E.V., Freyer G., Chernyad'eva S.N. How to achieve balance between the efficacy of breast cancer treatment and the quality of life. Russian Medical Inquiry. 2022;6(6):326–333 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-326-333.

ФАКТОРЫ ВЫБОРА ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Е.В. АРТАМОНОВА)

Основной целью терапии при метастатическом раке молочной железы (мРМЖ) является не только увеличение продолжительности жизни, но и сохранение или улучшение ее качества. В Российской Федерации первичный мРМЖ составляет 8% от всех диагностированных случаев РМЖ, а отдаленные метастазы в различные сроки после первичного лечения выявляются не менее чем у 40% пациенток. С точки зрения прогноза тройной негативный РМЖ имеет наиболее неблагоприятный вариант течения. В одном из исследований [1], где оценивался прогноз у пациенток с первичным мРМЖ или с прогрессированием РМЖ. Показано, что тройной негативный РМЖ имел самые низкие показатели общей выживаемости. Как известно, единого стандарта лечения мРМЖ не существует, на выбор лечебной тактики влияют различные факторы — прежде всего, молекулярно-генетический подтип РМЖ и клиническое течение болезни. Основным методом лечения мРМЖ является химио- и/или гормонотерапия, которая может дополняться по показаниям таргетной или иммунотерапией.

При выборе терапии мРМЖ основополагающей является молекулярно-генетическая классификация болезни. Основные используемые иммуногистохимические показатели:

- ♦ РЭ (рецепторы эстрогенов);
- ♦ РП (рецепторы прогестерона);
- ♦ HER2 (рецепторы человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа);
- ♦ ki-67 (индекс пролиферации).

Дополнительные показатели:

- ♦ мутации BRCA 1 и 2;
- ♦ экспрессия PD-L1 при тройном негативном мРМЖ;
- ♦ мутации PIK3CA при люминальном HER2- мРМЖ.

Химиотерапия (ХТ) является важной опцией лечения большого числа пациентов с мРМЖ. В одной из публикаций [2] ведущих европейских экспертов были представлены условия, при которых назначается ХТ при мРМЖ:

- ♦ негативный статус гормональных рецепторов (ГР-статус);
- ♦ неэффективность (исчерпанность) последовательной эндокринной терапии;
- ♦ совместное применение с таргетной терапией;
- ♦ быстрая прогрессия заболевания;
- ♦ выраженные симптомы;
- ♦ угрожающие жизни метастазы (висцеральный криз).

Концепция «ожидаемого висцерального криза» расширяет контингент пациентов, которые нуждаются в достижении объективного ответа и в лечении которых ХТ играет ведущую роль.

По мере развития и прогрессирования заболевания все пациенты с мРМЖ могут получить несколько линий ХТ. Предпочтительный выбор ХТ при мРМЖ — последовательное назначение монорежимов. Комбинации могут применяться при быстром прогрессировании РМЖ, висцеральном кризе, а также при необходимости быстрого контроля симптомов заболевания.

При отсутствии противопоказаний в качестве первой линии ХТ назначаются антрациклины и таксаны в монорежиме, если пациентки не получали их в неоадьювантном или адьювантном режиме. Также в качестве первой линии ХТ показано назначение капецитабина или винорелбина.

В клинических рекомендациях говорится о необходимости проведения пролонгированной терапии первой линии, так как она достоверно коррелирует с увеличением общей выживаемости.

Существуют определенные ограничения в проведении противоопухолевой химиотерапии. Целый ряд препаратов не может применяться в течение длительного времени: например, антрациклины имеют предельно допустимую дозу, при превышении которой развивается кардиотоксичность (доксорубин 550 мг/м², эпирубинин 900 мг/м²); таксаны также часто вызывают развитие осложнений (доцетаксел — риск кумулятивной задержки жидкости; паклитаксел — риск кумулятивной нейротоксичности). На фоне терапии капецитабином имеется высокий риск развития тяжелого ладонно-подошвенного синдрома, тяжелой диареи [3]. Поэтому зачастую на определенном этапе лечения возникает необходимость прекратить ХТ или перейти на поддерживающую терапию.

В связи с вышеизложенным особого внимания заслуживает винорелбин — антимицротрубочковый агент, нарушающий полимеризацию тубулина и препятствующий формированию митотического веретена. В результате происходит блокировка митоза клеток на стадии метафазы G₂-M, что приводит к апоптотической гибели клеток.

Винорелбин действует преимущественно на митотические микротрубочки. Влияние на аксональные микротрубочки, с которым связана периферическая полинейропатия, у винорелбина отмечается в меньшей степени, в основном при применении его высоких доз. Поэтому винорелбин характеризуется низким риском развития нейротоксичности и является препаратом выбора в качестве комфортной для пациента терапии.

При выборе конкретного варианта ХТ также необходимо учитывать форму выпуска препарата. Большинство пациентов отдают предпочтение пероральной терапии по сравнению с внутривенными препаратами при условии одинаковой эффективности лечения. Пероральные лекарственные средства имеют преимущества за счет удобства приема, исключения венопункции и связанных с ней осложнений. При применении пероральных форм в случае необходимости достаточно просто менять их дозировку. Кроме того, пациент имеет возможность проходить лечение в более комфортных домашних условиях, уменьшить число визитов в клинику и совмещать терапию с работой [4, 5]. Винорелбин капсулы по эффективности в первой линии ХТ мРМЖ сопоставим с таксанами [6], при этом обеспечивает все преимущества пероральной терапии. Винорелбин включен в российские [7] и зарубежные [8] клинические рекомендации.

ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНЫХ ПОДТИПАХ HER2- мРМЖ (Ж. ФРЕЙЕР)

В сравнительных исследованиях лечения пациентов с HR+/HER2- РМЖ было показано, что сочетание гормональных препаратов с ингибиторами CDK 4/6 имеет преимущество по продолжительности БРВ по сравнению со стандартным лечением. Применение ингибиторов CDK 4/6 повышает общую выживаемость пациентов с 45 мес. до более чем 50 мес.

В случае необходимости перехода с ингибиторов CDK 4/6 на другие препараты возможно применение следующих таргетных препаратов:

- ♦ ингибитор PI3KCA — алпелисиб (исследование SOLAR 1);
- ♦ ингибитор АКТ — капивасертиб (исследование FAKTION);
- ♦ ингибитор mTOR — эверолимус.

Данные препараты хуже переносятся и имеют ряд побочных эффектов, существенно снижающих качество жизни пациентов.

В настоящее время имеются новые лекарственные агенты — селективные супрессоры эстрогеновых рецепторов (SERD):

- ♦ эласестрант (исследование EMERALD), продемонстрировавший эффективность в поздних линиях лечения гормонозависимого HER2-негативного РМЖ;
- ♦ ингибиторы PARP при наличии мутации гена *BRCA*;
- ♦ олапариб (исследование OLYMPIAD);
- ♦ талазопариб (исследование EMBRACA).

Несмотря на появление новых классов препаратов, ХТ остается важным терапевтическим звеном помощи онкологическим больным, особенно при развитии резистентности к гормональной терапии.

Вопросы своевременности применения ХТ изучались в рандомизированном исследовании III фазы PEARL [9]. В исследовании были включены пациентки с мРМЖ HR+/HER2- (с резистентным и промежуточно чувствительным РМЖ), у которых имелись: рецидив на фоне адъювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы или через год после ее окончания; прогрессирование на фоне гормонотерапии ингибиторами ароматазы по поводу метастазирующей опухоли или через месяц после ее окончания; метастазирующие опухоли. Стратификация пациентов (n=300) осуществлялась по следующим параметрам: метастазы (внутренние органы / другая локализация); ранее выявленная гормонозависимость; предшествующая ХТ по поводу метастазирующей опухоли.

Пациентки были рандомизированы на 2 равные группы: 1-я группа получала фулвестрант 500 мг на 1-й и 15-й дни 1-го цикла, затем 1-й день каждого 28-дневного цикла + палбоциклиб 125 мг с 1-го по 21-й день каждого 28-дневного цикла; 2-я группа получала капецитабин 1250 мг/м² (1000 мг/м² получали пациентки старше 70 лет) 2 р/сут в течение 2 нед. каждого 3-недельного цикла. В данной работе не было продемонстрировано преимущества БРВ пациенток, получающих гормональную терапию или ХТ (рис. 1).

Результаты многофакторных анализов показали, что при люминальных подтипах мРМЖ есть определенные прогностические факторы. При анализе базы данных SEER (n=18 322) установлено, что наличие висцеральных метастазов в печень, легкие и головной мозг, а также наличие костных метастазов является крайне плохим прогностическим признаком. Многофакторный анализ продемонстрировал, что возраст, раса, семейное положение, степень злокачественности опухоли, подтип и размер опухоли, оперативное лечение первичной опухоли и лучевая терапия или ХТ в анамнезе являются независимыми прогностическими факторами [10, 11]. Также было продемонстрировано, что полихимиотерапия гораздо эффективнее монохимиотерапии, но при этом более токсична. Полихимиотерапия улучшает БРВ, не влияя при этом на общую выживаемость. Более длительная ХТ первой линии достоверно увеличивает ВП и ОВ у больных мРМЖ. Важным моментом является необходимость оценки ри-

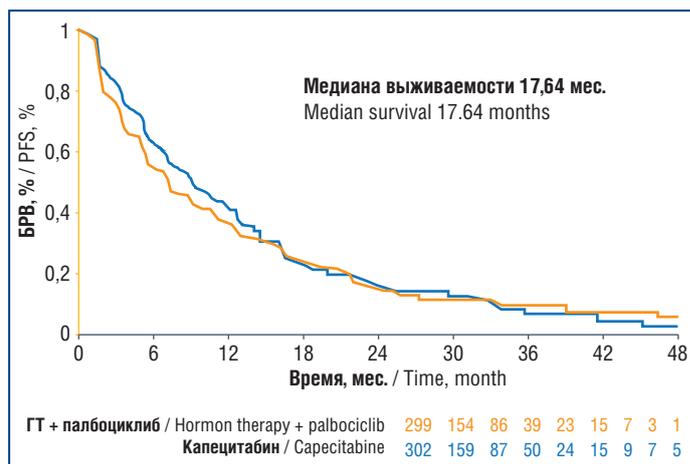


Рис. 1. Результаты исследования PEARL по БРВ

Fig. 1. The PEARL study results: PFS

ска возникновения висцерального криза до его развития и применение монохимиотерапии.

Напомним, что висцеральный криз — это тяжелая полиорганная недостаточность, диагностируемая по клиническим признакам и симптомам, лабораторным данным и быстрому прогрессированию заболевания. Висцеральный криз проявляется не только метастатическим поражением внутренних органов, но и тяжелым нарушением их функций, что является клиническим показанием для назначения терапии, обеспечивающей более быстрое развитие эффекта (однако это не имеет доказательных данных), так как других вариантов лечения на фоне прогрессирования может не быть (уровень доказанности: экспертное мнение).

Пероральные химиопрепараты в терапии первой линии рекомендовано применять, основываясь:

- ♦ на характеристике опухоли: HR+, гормонорезистентность, отсутствие признаков висцерального криза или костных метастазов;
- ♦ на предпочтении пациента: амбулаторное лечение, снижение риска развития алопеции;
- ♦ на уровне токсичности: хорошая переносимость;
- ♦ на предпочтении врача: одобрение длительной поддерживающей терапии.

В настоящее время научное сообщество обладает большим объемом данных по применению пероральных препаратов винорелбин, капецитабин и их комбинации.

Преимущество перорального применения винорелбина было продемонстрировано в ряде исследований. В рандомизированном исследовании NorBREAST-231 II фазы участвовали 2 группы пациентов: группа А (n=66) получала винорелбин капсулы еженедельно 60 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни 1-го цикла, затем с повышением дозы до 80 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни следующих циклов (при отсутствии токсических реакций 3–4-й степени); группа В (n=65) получала паклитаксел еженедельно 80 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни [6]. Первичной конечной точкой был уровень контроля над заболеванием.

Существенной разницы (табл. 1, 2) с точки зрения контроля над заболеванием не выявлено, однако на фоне терапии винорелбином отмечался лучший ответ. С точки зрения БРВ и медианы выживаемости результаты в группах были схожими. Таким образом, винорелбин является хорошим кандидатом для применения в качестве ХТ первой линии.

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с РМЖ на фоне терапии пероральным винорелбином или паклитакселом**Table 1.** Clinical characteristics of patients with BC receiving oral vinorelbine or paclitaxel

Параметр Parameter	Винорелбин капсулы Vinorelbine capsules (n=66)	Паклитаксел в/в Paclitaxel i.v. (n=65)
Измеримая опухоль на исходном уровне / Measurable tumor at baseline	100%	100%
Поражение внутренних органов / Visceral involvement	79%	79%
Метаастазы в печень / Liver metastasis	46%	46%
Метаастазы в легкие / Lung metastasis	46%	48%
Метаастазы в кости / Bone metastasis	64%	68%
Количество очагов метастазирования Number of metastasis sites		
0	2%	3%
1	24%	15%
2	32%	34%
≥3	42%	48%

Таблица 2. Прогноз у пациентов с РМЖ на фоне терапии пероральным винорелбином или паклитакселом**Table 2.** Prognosis of patients with BC receiving oral vinorelbine or paclitaxel

Параметр Parameter	Винорелбин капсулы Vinorelbine capsules (n=66)	Паклитаксел в/в Paclitaxel i.v. (n=65)
Объективный ответ: полный ответ + частичный ответ (RECIST 1.1) [95% ДИ] Objective response rate: complete response + partial response (RECIST 1.1) [95% CI]	20% [10,9-31,3]	40% [28,0-52,91]
Стабилизация заболевания / Disease stabilization	56%	35%
Частота контроля над заболеванием (полный ответ + частичный ответ + стабилизация заболевания ≥6 нед.) [95% ДИ] Disease control rate (complete response + partial response + disease stabilization ≥6 weeks) [95% CI]	75,8% [63,6-85,5]	75,4% [63,1-85,21]
Медиана общей выживаемости [95% ДИ] / Overall median survival / [95% CI]	Не достигнута / Not achieved [21,5-х]	25,7 мес. / 25,7 months [13,0-х]
Доля выживших пациентов: / Percentage of survivors:		
через 6 мес. / at 6 months	91%	88%
через 9 мес. / at 9 months	86%	78%
через 12 мес. / at 12 months	77%	68%

Клиническое наблюдение пациента женского пола (С.Н. Чернядьева)

Пациентка М., 58 лет. Рост 159 см, масса тела 65 кг.

Диагноз: рак правой молочной железы T1N2M0 IIA стадия. Дата установления диагноза — октябрь 2017 г. По данным УЗИ молочной железы, выполненного по месту жительства в сентябре 2017 г., выявлен узел размером 1 см в правой молочной железе. При маммографии в октябре 2017 г. в верхнем квадранте правой молочной железы определялось 1 узловое образование неправильной формы размером 10×15 мм с тяжистым контуром; BAIRADS справа 4, слева 0.

Общеклиническое обследование: без особенностей.

Гистология: инвазивный рак правой молочной железы IIIA стадии злокачественности с метастазами в 7 подмышечных лимфоузлов.

Иммуногистохимия: РЭ — 8, РП — 6; негативный статус по онкогену — HER2neu, ki-67 — 44%.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 3, хроническая сердечная недостаточность 1-й степени, гипертрофия левого желудочка.

По данным трепанобиопсии: инвазивный рак правой молочной железы 3-й степени злокачественности.

Комплексное лечение. В октябре 2017 г. пациентке была выполнена радикальная мастэктомия по Маддену справа. В октябре 2017 г. — январе 2018 г. проведена стандартная адъювантная ХТ: 4 курса АС + 4 курса доцетаксела. Данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, головного мозга в январе 2018 г.: без особенностей.

Далее в октябре 2017 г. — сентябре 2019 г. выполнена лучевая терапия и назначена адъювантная гормонотерапия первой линии: тамоксифен 20 мг в течение 3 лет. В сентябре 2019 г. у пациентки появились признаки дыхательной недостаточности, одышка при незначительной физической нагрузке, кашель. Результаты КТ органов грудной клетки (сентябрь 2019 г.) представлены на рисунке 2.

В ноябре 2019 г. — апреле 2020 г. проведена гормонотерапия первой линии: фулвестрант 500 мг 5 курсов. В апреле 2020 г. у пациентки отмечены: дыхательная недостаточность, усиление одышки, кашель, нарастание метастатического плеврита, метастатическое поражение головного мозга, увеличение размеров метастазов в легких.



Рис. 2. Данные КТ органов грудной клетки (сентябрь 2019 г.).

Отрицательная динамика, ТС поражение паренхимы легких, внутригрудных лимфатических узлов (с обеих сторон легких множественные образования различной локализации, формы, контуров и размеров: max справа в S3 до 28 мм, в S10 до 20 мм; слева в S10 до 9 мм), левосторонний метастатический плеврит

Fig. 2. CT scan of the chest (September 2019).

Progression, involvement of the lung parenchyma, internal thoracic lymph nodes (ITLN) (multiple lesions varying in location, shape, contour, and size on both sides: max. on the right in S3 up to 28 mm, in S10 up to 20 mm; on the left in S10 up to 9 mm); malignant pleural effusion on the left side



Рис. 3. Данные КТ органов грудной клетки (апрель 2020 г.).

Метастатическое поражение паренхимы легких, внутригрудных лимфоузлов. В сравнении с данными КТ органов грудной клетки, выполненной в сентябре 2019 г., — отрицательная динамика: увеличение размеров метастазов (с обеих сторон легких множественные образования различной локализации, формы, контуров и размеров: max справа в S3 до 31 мм, в S10 до 27 мм; слева в S10 до 18 мм), метастатический плеврит

Fig. 3. CT scan of the chest (April 2020).

Progression. Metastases in the lung parenchyma and internal thoracic lymph nodes (ITLN). As compared with the chest CT scan of September 2019, the metastatic progression is observed: the size of metastases increased (multiple lesions varying in location, shape, contour, and size on both sides: max on the right side in S3 up to 31 mm, in S10 up to 27 mm; on left in S10 up to 18 mm), malignant pleural effusion

Результаты КТ органов грудной клетки (апрель 2020 г.) представлены на рисунке 3.

У пациентки появились неврологические признаки в виде атаксического синдрома и нарастание когнитивных нарушений. КТ головного мозга (апрель 2020 г.): метастатическое поражение головного мозга, образования в левой лобной доле (18 мм) и правой гемисфере мозжечка (7 мм) метастатического характера.

В апреле 2020 г. выполнена паллиативная лучевая терапия на весь объем головного мозга. Состояние было расценено как висцеральный криз.

Проводимая терапия. С апреля 2020 г. по настоящее время пациентка получает ХТ первой линии: перорально винорелбин 60 мг/м² первые 3 нед. (100 мг), далее 80 мг/м² (130 мг) еженедельно.

В начале терапии отмечалась положительная динамика (по данным КТ органов грудной клетки с июля 2020 г. по январь 2021 г.), в настоящий момент наблюдается стабилизация процесса (по данным КТ органов грудной клетки с апреля 2021 г. по апрель 2022 г.).

В представленном клиническом наблюдении выбор протитопухолевой терапии позволил пациентке не только сохранить качество жизни, но и увеличить ее продолжительность (к настоящему моменту на 26 мес.).

Применяемый препарат винорелбин в капсулах в качестве первой линии ХТ у пациентки с мРМЖ (HR+, HER2neu-) обеспечил длительный контроль заболевания. Винорелбин хорошо переносится, побочных и нежелательных явлений, требующих отмены препарата или понижения дозировки, не отмечено. Пероральный прием химиотерапевтического препарата позволил избежать постинъекционных осложнений и сохранить качество жизни. Клинически удалось добиться улучшения общего самочувствия и психоэмоционального статуса пациентки.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА МУЖСКОГО ПОЛА (Е.В. АРТАМОНОВА)

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

Самостоятельно обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в марте 2020 г., где при комплексном обследовании был установлен и морфологически верифицирован диагноз рака левой грудной железы T4N3M0. Маммографическое исследование с УЗИ показало утолщение кожи всей железы, наличие опухолевого образования неправильной формы до 5,5 см, инфильтрирующего грудную мышцу. В левой аксиллярной области определялись множественные измененные лимфатические узлы до 2,4 см и конгломерат размером 4,0×3,0 см. В левой подключичной области — цепочка метастатического пораженных лимфатических узлов до 1,2 см в диаметре. При комплексном обследовании отдаленных метастазов не выявлено. Мутаций в генах *BRCA1/2* также не выявлено.

Иммуногистохимия: P9 — 8; P11 — 7; ki-67 — 40%; негативный статус по онкогену — Her2/neu 2+ (необходима FISH-реакция).

Учитывая люминальный подтип опухоли с неопределенным статусом HER2, на время ожидания результатов FISH-исследования пациенту был назначен тамоксифен в дозе 20 мг 1 р/сут ежедневно, имеющий преимущество перед ингибиторами ароматазы. Лечение осложнилось гнойным маститом с формированием свища, проводилось хирургическое вмешательство. На фоне терапии тамоксифеном в течение 1,5 мес. отмечалось уменьшение первичной опухоли и метастазов в лимфоузлах в рамках минимальной регрессии (-25%).

Диагноз: РМЖ (левой) T4N3M0 люминальный, подтип Her2+.

Учитывая выраженную положительную динамику, люминальный подтип опухоли с высокой экспрессией гормональных рецепторов и желание получать максимально щадящее лечение, на консилиуме было принято решение: продолжить гормонотерапию тамоксифеном с добавлением двойной анти-Her2-блокады в стандартном режиме: пертузумаб + трастузумаб каждые 3 нед.

С апреля 2020 г. пациенту было проведено 8 курсов таргетной терапии трастузумабом 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) и пертузумабом 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) каждые 3 нед., продолжен прием тамоксифена. Лечение переносил удовлетворительно, с периодическими диареями в пределах 2-й степени. После 4 циклов терапии зафиксирована частичная регрессия опухоли: отек кожи уменьшился, размеры опухолевого узла сократились до 3,0×1,8 см, лимфатические узлы в подключичной области перестали определяться, в аксиллярной области сократились до 1,4 см, конгломерат перестал определяться (-76%). Достигнутый эффект сохранялся на протяжении лечения.

В октябре 2020 г. выполнена радикальная мастэктомия слева с пластикой подмышечно-подключично-подлопаточной области композитным мышечным трансплантатом.

При гистологическом исследовании: остаточная опухоль 3,5×3×2,5 см представлена инфильтративным раком неспецифического типа с признаками лечебного патоморфоза RCB-III. Клеточность опухоли — 96%, отмечено вращение опухоли в кожу соска, признаки ангиолимфатической и периневральной инвазии. Стромальные TIL — 4%. Лимфатических узлов с метастазами — 6 из 9.

Иммуногистохимия: РЭ — 7, РП — 5, HER2/neu 2+, ki-67 — 23%.

Учитывая полученные данные, было рекомендовано проведение адъювантной химиотаргетной терапии по схеме 4 курса антрациклинов каждые 3 нед., далее 4 курса по схеме доцетаксел 75 мг/м² + трастузумаб 6 мг/кг + пертузумаб 420 мг каждые 3 нед. с продолжением терапии до года (от ее начала).

Первый блок терапии был проведен в запланированном режиме и осложнился астенией 2-й степени, нейтропенией 2-й степени, тошнотой 1-й степени и гастроинтестинальной токсичностью 1-й степени.

Первый цикл второго блока, несмотря на проводимую Г-КСФ профилактику, осложнился фебрильной нейтропенией, агранулоцитозом, мукозитом 3-й степени, диареей 2-й степени, астенией 2-й степени, в связи с чем пациент был экстренно госпитализирован, проводилась антибактериальная, противогрибковая терапия, терапия октреотидом. В течение 5 дней нежелательные явления были купированы.

Ввиду осложнившегося 1-го курса 2-го блока терапии 2-й курс проведен с редуцией дозы доцетаксела на 30%. Несмотря на это, лечение осложнилось нейтропенией 2-й степени, астенией 2-й степени, стоматитом 2-й степени, обострением мочекаменной болезни, по поводу чего потребовалась экстренная госпитализация в урологический стационар. Перерыв в лечении составил более 6 нед.

От дальнейшего проведения ХТ пациент категорически отказался. Пертузумаб отменен из-за диареи. Проведен курс адъювантной лучевой терапии на левую половину грудной стенки и зоны лимфооттока. Адъювантная терапия трастузумабом была завершена в июне 2021 г.

По данным ПЭТ-КТ (июнь 2021 г.), признаки болезни отсутствовали, продолжена терапия тамоксифеном (рис. 4). Через 6 мес. в ноябре 2021 г. при ПЭТ-КТ выявлено прогрессирование: метастаз в лимфоузле корня левого легкого, 22×20 мм, с повышенным метаболизмом радиофармпрепарата $SUV_{max}=5,75$ (рис. 5).

После обсуждения побочных эффектов пациент отказался от проведения:

- ♦ терапии т-DM1;
- ♦ стандартной терапии первой линии Her2-позитивного мРМЖ в режиме доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб (план адъювантной терапии не был выполнен);
- ♦ проведения двойной анти-HER2-терапии с гормонотерапией первой линии, аналог ЛГРГ + ингибиторы ароматазы.

В качестве компромиссного решения, с приоритетным сохранением высокого качества жизни, выбрана терапия в режиме: винорелбин в капсулах (60 мг/м² внутрь 1 раз в 7 дней первые 3 нед., после оценки переносимости эскалация дозы до 80 мг/м² еженедельно) + таргетная терапия трастузумабом. Пертузумаб не использован в связи с повышенным риском диареи. Лечение в данном режиме было начато в декабре 2021 г. Значимых нежелательных явлений зарегистрировано не было, периодически отмечалась небольшая слабость (1-й степени), доза винорелбина, согласно рекомендациям, была эскалирована до 80 мг/м², нежелательных явлений не отмечено.

В январе — феврале 2022 г. лечение было прервано на 4 нед. в связи с COVID-19 среднетяжелого течения,



Рис. 4. Данные ПЭТ-КТ (июнь 2021 г.).

Данных за наличие рецидивной опухоли, отдаленных метастазов нет

Fig. 4. PET/CT scan (June 2021).

Local cancer recurrence or distant metastases not found

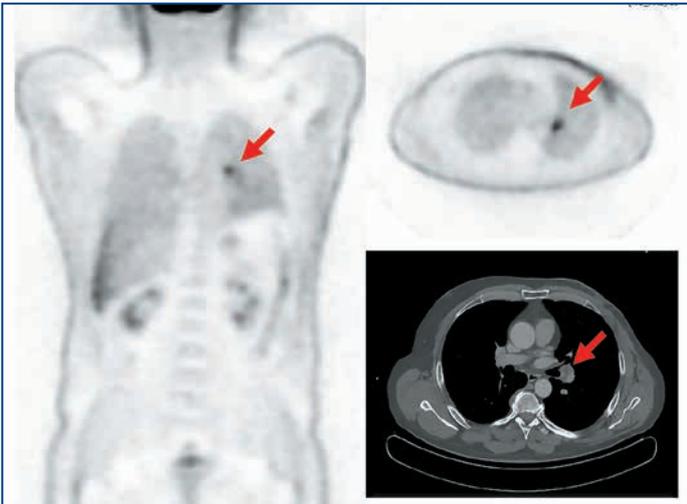


Рис. 5. Данные ПЭТ-КТ (ноябрь 2021 г.).

Отмечается появление метастаза в лимфоузле корня левого легкого 22×20 мм с повышенным метаболизмом радиофармпрепарата $SUV_{max}=5,75$

Fig. 5. The results of PET/CT with the radiopharmaceutical agent (November 2021).

Metastases appeared in the lymph node of the left lung root, 22×20 mm, demonstrating an increased metabolic activity, $SUV_{max}=5.75$

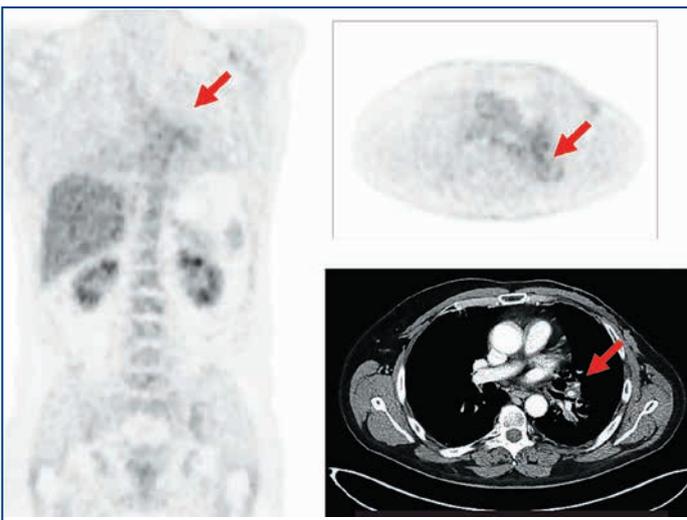


Рис. 6. Данные ПЭТ-КТ (апрель 2022 г.).

Ранее выявленный метастаз в лимфатическом узле корня левого легкого сократился в размерах до 14×9 мм, без признаков патологического накопления радиофармпрепарата. В паренхиме легких с двух сторон сохраняются поствоспалительные изменения в фазе неполной репарации, новых метастатических очагов не выявлено

Fig. 6. PET/CT scan (April 2022).

The earlier detected metastasis in the lymph node of the left lung root decreased in size to 14×9 mm, no signs of the abnormal accumulation of the radiopharmaceutical agent. Post-inflammatory lesions in the phase of incomplete repair persist in the lung parenchyma on both sides; additional metastases are not detected

с двусторонним поражением паренхимы легких до 40%. После стихания симптомов противоопухолевая системная терапия возобновлена в прежнем режиме. Несмотря на перерыв, при контрольном обследовании в апреле 2022 г. (ПЭТ-КТ) ранее выявленный лимфатический узел корня левого легкого сократился в размерах до 14×9 мм (-37%), без признаков патологического накопления радиофармпрепарата. В паренхиме легких с двух

сторон сохраняются поствоспалительные изменения в фазе неполной репарации, новых метастатических очагов не выявлено (рис. 6).

В представленном клиническом примере пациент в течение последних 6 мес. получает эффективную терапию: винорелбин (Навельбин капсулы) + таргетная терапия трастузумабом. Проводимая терапия хорошо переносится, пациент ведет активный образ жизни.

На данный момент клинических признаков прогрессии болезни не отмечено. В случае сохранения достигнутого эффекта при очередном контрольном обследовании, учитывая олигометастатический характер болезни, планировалось обсуждение локального лучевого воздействия на лимфатический узел корня левого легкого (данные ASCO 2022).

Итак, у пациента с HER2+ PMЖ с ранее проведенной неоадьювантной гормонотерапией, адьювантной ХТ + таргетной терапией, адьювантной гормонотерапией и ранним прогрессированием после окончания адьювантной терапии трастузумабом, с крайне тяжелой переносимостью ХТ в анамнезе комбинация Навельбин капсулы и трастузумаб в первой линии терапии обеспечила частичный ответ, время без прогрессирования болезни более 6 мес. и высокое качество жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При терапии мРМЖ основной целью становится не только эффективность, но и в большей мере качество жизни пациента. При сопоставимой эффективности лечения пациенты предпочитают пероральную форму, которая позволяет им сохранить привычный образ жизни. Винорелбин капсулы по эффективности терапии сопоставим с таксанами и обеспечивает длительный контроль заболевания, предоставляя пациентам все преимущества пероральной формы. Таким образом, винорелбин является хорошим выбором для первой линии химиотерапии при мРМЖ.

Литература / References

1. Baser O., Wei W., Xieet L. et al. Retrospective study of patients with metastatic triple-negative breast cancer: survival, health care utilization, and cost. *Community Oncology*. 2012;9(1):8–14.
2. Harbeck N., Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017;18:1134–1150. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31891-8.
3. DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Lippincott-Raven; 2001.
4. Телетаева Г.М. Пероральные формы цитостатиков в лечении метастатического рака молочной железы. Роль в клинической практике. *Медицинский совет*. 2016;10:74–83. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-10-74-83.
5. [Teletaeva G.M. Oral forms of cytostatics in the treatment of metastatic breast cancer. Role in clinical practice. *Medical advice*. 2016;10:74–83 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-10-74-83.
6. Aapro M., Finek J. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: a review of current clinical trial results. *Cancer treatment reviews*. 2012;38(2):120–126.
7. Taplitz R.A., Kennedy E.B., Bow E.J. et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1443–1453. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6211.
8. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4 (дата обращения: 20.07.2022).

- [Clinical guidelines. Breast cancer. (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4 (access date: 20.07.2022) (in Russ.)].
8. Gennari A., André F., Barrios C.H. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475–1495. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.
9. Chopra M. (2020). 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium: San Antonio, TX, USA, 10–14 December 2019. *Targeted Oncology.* 2020;15(1):7–9. DOI: 10.1007/s11523-020-00700-6.
10. Wang R., Zhu Y., Liu X. et al. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1091. DOI: 10.1186/s12885-019-6311-z.
11. Li X., Zhang X., Liu J., Shen Y. Prognostic factors and survival according to tumour subtype in women presenting with breast cancer bone metastases at initial diagnosis: a SEER-based study. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1102. DOI: 10.1186/s12885-020-07593-8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Артамонова Елена Владимировна — д.м.н., заведующая отделением химиотерапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117321, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующая кафедрой онкологии и торакальной хирургии ФПК ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0001-7728-9533.

Ткаченко Елена Викторовна — к.м.н., заведующая отделением краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID iD 0000-0001-6375-8335.

Фрейер Жиль — профессор, отделение медицинской онкологии Онкологического института группы паллиативных учреждений; 69006, Франция, г. Лион, наб. Шарля де Голля, д. 200; ORCID iD 0000-0001-6001-164X.

Чернядьева Светлана Николаевна — врач-онколог отделения химиотерапии № 1 КОГБУЗ «Центр онкологии и медицинской радиологии»; 610045, Россия, г. Киров, пр-т Строителей, д. 23.

Контактная информация: Артамонова Елена Владимировна, e-mail: artamonovae@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 01.08.2022.

Поступила после рецензирования 17.08.2022.

Принята в печать 24.08.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Elena V. Artamonova — Dr. Sc. (Med.), Head of Department of Chemotherapy No. 1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; Head of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7728-9533.

Elena V. Tkachenko — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Short-Course Chemotherapy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya str., settl. Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6375-8335.

Gilles Freyer — Professor, Medical Oncology Department, Centre Hospitalier Lyon Sud, 200 Quai Charles de Gaulle, 69006, Lyon, France; ORCID iD 0000-0001-6001-164X.

Svetlana N. Chernyad'eva — Oncologist, Chemotherapy Department No. 1, Center of Oncology and Medical Radiology; 23 Stroiteley av., Kirov, 610045, Russian Federation.

Contact information: Elena V. Artamonova, e-mail: artamonovae@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 01.08.2022.

Revised 17.08.2022.

Accepted 24.08.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-334-340

Ранний рак желудка: клиническое наблюдение

О.А. Малихова^{1,2}, В.Е. Рябова¹, В.В. Лозовая¹, А.О. Туманян¹,
М.А. Крыловецкая¹, З.В. Халаев³

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

³ООО «Медицинская компания», Грозный, Россия

РЕЗЮМЕ

Рак желудка (РЖ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований в России и в мире. В последние десятилетия заболеваемость и смертность от РЖ снижается. Однако данная патология все еще занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности, что стимулирует к продолжению совершенствования методик диагностики и лечения РЖ. Известно, что ранний РЖ — это опухоль, ограниченная слизистой оболочкой или подслизистым слоем стенки желудка. Обнаружение РЖ на ранних стадиях его развития является целью скрининговых программ. Стремительное развитие эндоскопической техники, появление таких уточняющих эндоскопических методик, как ZOOM-эндоскопия и осмотр в узкоспектральном режиме, резко повысили качество и результативность исследований, что привело к увеличению частоты диагностики ранних форм РЖ. Ранние формы РЖ поддаются полному излечению. До недавнего времени «золотым стандартом» лечения РЖ, в том числе его ранних форм, являлись радикальные резекции и гастрэктомии. Данный подход к лечению полностью обоснован и идеален с онкологической точки зрения, но влечет за собой риски развития послеоперационных осложнений и летальных исходов, а также резкое снижение качества жизни пациентов в отдаленной перспективе. Новейшие эндоскопические технологии позволяют выполнять органосохраняющие операции пациентам с ранними формами РЖ, что резко снижает вероятность развития послеоперационных осложнений и повышает качество жизни пациентов. На сегодняшний день актуальным является вопрос совершенствования эндоскопических подходов к лечению ранних форм РЖ, поиск и внедрение новых методик. В статье рассмотрены основные эндоскопические методики диагностики и лечения РЖ и выполнен разбор клинического наблюдения пациента с ранним раком субкардиального отдела желудка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: онкология, рак желудка, ранний рак желудка, дисплазия слизистой оболочки желудка, эндоскопия, эндоскопическая диагностика, эндоскопическая резекция, OVESCO.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Малихова О.А., Рябова В.Е., Лозовая В.В. и др. Ранний рак желудка: клиническое наблюдение. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(6):334–340. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-334-340.

Early gastric cancer: clinical case

О.А. Malikhova^{1,2}, V.E. Ryabova¹, V.V. Lozovaya¹, A.O. Tumanyan¹,
M.A. Krylovetzkaya¹, Z.V. Halaev³

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³"Medical Company" LLC, Grozny, Russian Federation

ABSTRACT

Gastric cancer (GC) is one of the most common types of malignant neoplasms in Russia and worldwide. In recent decades, GC incidence and mortality have been declining. However, gastric cancer remains one of the leading causes of morbidity and mortality, facilitating further improvements of GC diagnostics and treatment. As known, early gastric cancer is a tumor limited to the gastric mucosa or the submucosal layer of the stomach wall. The detection of early-stage GC is the goal of screening programs. The rapid development of endoscopic technologies and the introduction of the ZOOM endoscopy and narrow-band imaging for precise diagnostics have dramatically improved the quality and effectiveness of patient examinations. These advances have underpinned the increased detection of early gastric cancer. Early gastric cancer can be completely cured. Until recently, the gold standard treatment for GC, including its early stages, was radical resection and gastrectomy. This treatment approach is fully justified and ideal from the perspective of oncology. At the same time, it is associated with postoperative complications and deaths, as well as with a substantial decrease in the quality of life in long term GC survivors. Latest endoscopic technologies enable to perform organ-preserving operations in patients with early GC. As a result, it is possible to reduce dramatically the probability of postoperative complications and to improve the quality of life of patients. As of today, the optimization of endoscopic techniques for the treatment of early GC, as well as the search and implementation of new techniques are considered as the most important issues. The article presents a review of key endoscopic methods used for diagnosis and treatment of GC and a clinical case of a patient with early subcardial stomach cancer.

KEYWORDS: oncology, gastric cancer, early gastric cancer, dysplastic changes in the stomach mucosa, endoscopy, endoscopic diagnostics, endoscopic resection, OVESCO.

FOR CITATION: Malikhova O.A., Ryabova V.E., Lozovaya V.V. et al. Early gastric cancer: clinical case. Russian Medical Inquiry. 2022;6(6):334–340 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-334-340.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований в России и в мире. В последние десятилетия в экономически развитых странах отмечается снижение заболеваемости и смертности от РЖ. Прежде всего это связано с изменением характера питания жителей этих стран и, несомненно, успехами в своевременной ранней диагностике заболевания, а также совершенствованием методов его лечения [1]. Однако на сегодняшний день РЖ все еще занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности, что стимулирует к продолжению совершенствования методов диагностики и лечения РЖ.

Существенный прорыв в диагностике, а затем и в лечении РЖ прежде всего связан с разработкой, внедрением и последующим совершенствованием фиброволоконной эндоскопической техники [1]. В широкую клиническую практику фиброволоконная эндоскопическая техника была внедрена в 60–70-х годах прошлого столетия. Впоследствии на смену ей пришла видеоэндоскопическая техника, которая активно продолжает развиваться.

В настоящее время в арсенале врача-эндоскописта имеются видеоэндоскопы с высоким разрешением и дополнительными функциями: узкоспектральным режимом, ZOOM-увеличением и др. Эти инновации позволяют выявлять не только опухоли на самых ранних стадиях, но и предопухолевые заболевания и патологические состояния желудка, благодаря чему в последние годы доля выявленного раннего РЖ значительно возросла [2].

До недавнего времени «золотым стандартом» лечения РЖ, в том числе и ранних его стадий, являлись радикальные резекции и гастрэктомии с D2-лимфодиссекцией [2, 3]. Выполнение столь радикальных операций, даже при ранних формах РЖ, полностью обосновано и оптимально с точки зрения принципов хирургического лечения злокачественных опухолей, но влечет за собой риск развития послеоперационных осложнений и летальных исходов, а также резкое снижение качества жизни пациентов в отдаленной перспективе [4]. По данным литературы, частота послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших резекцию или гастрэктомию по поводу РЖ, достигает 50% [5].

Благодаря усовершенствованию системы скрининга, а также диагностики и лечения РЖ возросла доля пациентов, у которых РЖ обнаруживается на самых ранних стадиях, что привело к появлению термина «ранний рак желудка», применяемого к опухоли, ограниченной слизистой оболочкой или подслизистым слоем стенки желудка, независимо от наличия или отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах.

ОБЗОР ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЖ

Возможности современной эндоскопической техники позволяют выявлять мельчайшие изменения слизистой оболочки желудка. Основные уточняющие эндоскопические методики, позволяющие обнаружить ранний РЖ, наиболее часто применяющиеся в современной практике, перечислены ниже.

Хромоскопия — метод окраски слизистой оболочки желудка с помощью различных красителей. Дает возможность обнаружить не только малозаметные при стандартном ос-

мотре небольшие опухоли желудка, но и предопухолевые изменения слизистой оболочки.

Узкоспектральная эндоскопия — оптическая методика, основанная на использовании специальных оптических фильтров, суживающих спектр световой волны.

Увеличительная эндоскопия — позволяет осмотреть патологический участок слизистой оболочки с оптическим увеличением более чем в 100 раз, детально оценить его структуру и точные границы. Методика ценна не только с точки зрения обнаружения опухоли, но используется также и для радикального удаления опухоли посредством эндоскопической резекции слизистой оболочки.

Ультрасонография — метод, позволяющий оценить точную глубину инвазии опухоли в стенку желудка [6].

С помощью современной эндоскопической техники можно не только выявить РЖ, но и выполнить малоинвазивные эндоскопические операции по удалению обнаруженной опухоли, что резко снижает частоту осложнений и послеоперационной летальности. Кроме того, эндоскопическое удаление раннего РЖ — единственный возможный метод радикального лечения пациентов с отягощенным соматическим статусом, которым не показано выполнение большого хирургического вмешательства [6].

Методика эндоскопической резекции слизистой оболочки известна еще с 80-х годов прошлого столетия (рис. 1). После нанесения меток в пределах здоровых тканей по периферии патологического очага при помощи шарового эндоскопического коагулятора в подслизистый слой вводится физиологический раствор с адреналином в разведении 1:1 000 000. Далее с помощью эндоскопических щипцов, предварительно продетых через эндохирургическую петлю, патологический участок приподнимается и петля затягивается под основание образования, затем производится резекция слизистой оболочки единым блоком и в пределах здоровых тканей [6].

С начала 2000-х годов широкое признание в клинической практике эндоскопистов получила новая методика — резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое (рис. 2). Основным преимуществом этой методики

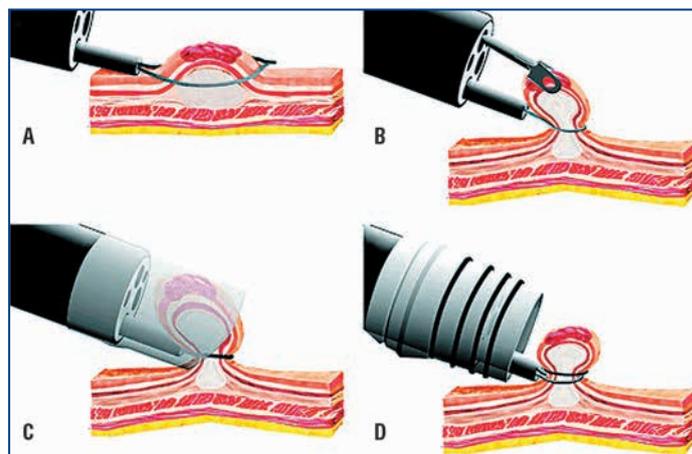


Рис. 1. Этапы эндоскопической резекции слизистой оболочки с использованием двухканального эндоскопа [8].

A — подведение эндоскопической петли к опухоли; B, C — захват и подтягивание опухоли при помощи эндоскопических щипцов; D — затягивание коагуляционной петли, коагуляция опухоли

Fig. 1. Stages of endoscopic mucosectomy using a two-channel endoscope [8].

A — bringing the endoscopic loop to the tumor; B, C — trapping and tightening of the tumor using endoscopic forceps; D — traction of the coagulation loop, tumor coagulation

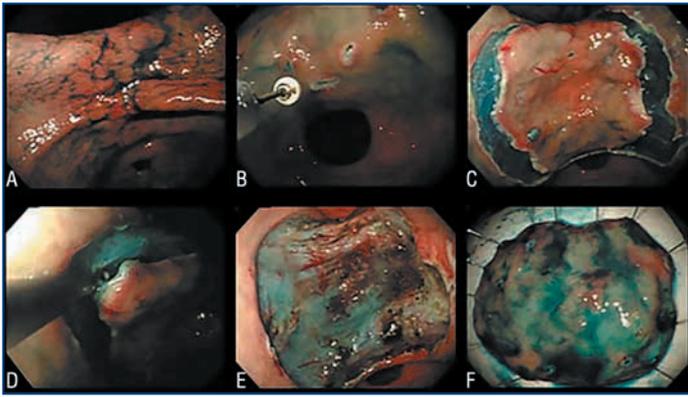


Рис. 2. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя [8].

A — ранее обнаруженный патологический очаг в желудке (хромоскопия с использованием индигокармина); B — нанесение меток по периферии опухоли при помощи эндоскопического коагулятора; C — выполнение окаймляющего разреза слизистой оболочки с ориентировкой на ранее нанесенные в пределах здоровых тканей коагуляционные метки; D — выполнение диссекции в подслизистом слое; E — вид пострезекционной язвы желудка после окончания операции, дно язвы представлено мышечным слоем стенки желудка (ожидаемый срок заживления 1,0–1,5 мес.); F — удаленный препарат

Fig. 2. Endoscopic resection of the mucosa with dissection of the submucosal layer [8].

A — an earlier detected lesion of the stomach (stained with indigo carmine); B — marking of the tumor edges using endoscopic coagulator; C — mucosal cutting around the tumor based on the earlier made coagulation marks within the healthy tissues; D — dissection of the submucosal layer; E — visualization of the post-resection gastric ulcer after surgery, the ulcer bottom is composed by the muscular layer of the stomach wall (expected healing time is 1.0–1.5 months); F — removed preparation (resected area of the mucous membrane)

является возможность выполнения радикальных резекций единым блоком даже в случаях больших размеров опухоли или ее труднодоступного расположения в желудке. Кроме того, при использовании этой методики значительно увеличиваются шансы на радикальность резекции. В ходе резекции слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое возможно контролировать размер и форму резекции, а также выполнять удаление патологических участков с изъязвлением. Основными недостатками описанной методики являются длительность выполнения и более высокий риск развития осложнений, таких как перфорация стенки желудка и кровотечение [7].

Важно отметить, что эндоскопическому удалению подлежат патологические участки, для которых риск лимфогенного метастазирования опухоли невысокий.

Кроме представленных вариантов эндоскопического удаления раннего РЖ, возможно выполнение полностенной резекции желудка. Одним из вариантов такой методики является применение клипсы OVESCO (рис. 3, 4).

В эндоскопическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России накоплен значительный опыт диагностики и лечения пациентов с ранним РЖ. История болезни одного из таких пациентов с ранним рецидивирующим РЖ заслуживает отдельного внимания и подробно изложена далее.

Клиническое наблюдение

Пациент Л., 72 года. Из анамнеза известно, что с сентября 2019 г. пациент предъявляет жалобы на периодическую

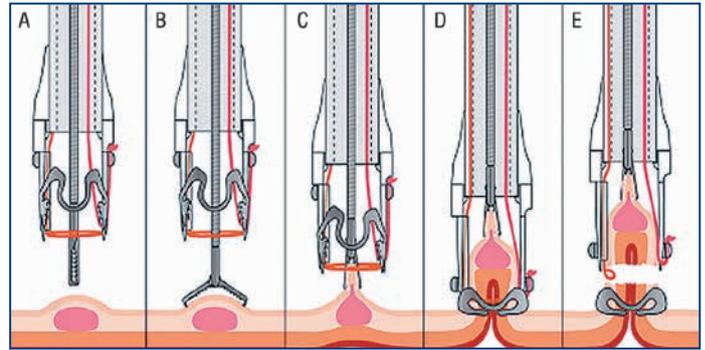


Рис. 3. Этапы применения клипсы OVESCO для выполнения полностенной резекции.

A — маркировка краев опухоли при помощи электрокоагулятора; B, C — захват патологического участка и подтягивание его в колпачок устройства OVESCO; D — сброс клипсы OVESCO; E — выполнение резекции патологического участка

Fig. 3. Steps of using the OVESCO clip for full-wall resection.

A — marking of the tumor edges using an electrocoagulator; B, C — capturing the lesion and pulling it into the cap of the OVESCO device; D — reset of the OVESCO clip; E — performing resection of the lesion



Рис. 4. Общий вид клипсы OVESCO, закрепленной на дистальном конце эндоскопа

Fig. 4. General view of the OVESCO clip attached to the distal end of the endoscope

умеренную боль и дискомфорт в эпигастрии. Указанные жалобы чаще всего беспокоили пациента после приема пищи. Кроме того, появилась и стала нарастать общая слабость. С указанными жалобами пациент обратился к врачу-терапевту по месту жительства, по направлению которого пациенту была выполнена плановая эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). По результатам ЭГДС в субкардиальном отделе желудка обнаружена опухолевая инфильтрация, выполнена биопсия обнаруженного образования. По данным морфологического и цитологического исследований, проведенных по месту жительства пациента, в субкардиальном отделе желудка диагностирована аденокарцинома.

В научно-консультативном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (далее — Центр) пациент прошел комплексное дообследование:

- ♦ КТ органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием: данных за наличие метастазов в органах грудной и брюшной полостей нет.
- ♦ Рентгенография органов грудной полости: патологические изменения в органах грудной полости не выявлены.
- ♦ УЗИ органов брюшной полости и малого таза: данных за наличие метастазов нет.

♦ Анализ крови для скрининга инфекций, имеющих особое эпидемиологическое значение (ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С): отрицательные.

♦ В условиях эндоскопического отделения выполнена повторная ЭГДС с биопсией ранее обнаруженной опухоли. Подтверждена аденокарцинома желудка.

♦ Дополнительно, в условиях эндоскопического отделения, выполнена эндоскопическая ультрасонография опухоли с целью определения глубины инвазии в стенку желудка. Опухоль исходила из слизистой оболочки желудка и распространялась в ее пределах, признаков инвазии в подслизистый слой не обнаружено. Общий размер образования составлял 1,5 см.

Полученные в ходе комплексного обследования данные позволили сформулировать окончательный диагноз: ранний рак субкардиального отдела желудка — и определить тактику лечения пациента.

В октябре 2019 г. в эндоскопическом отделении Центра пациенту выполнена эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка с диссекцией в подслизистом слое. Малоинвазивное хирургическое вмешательство больной перенес удовлетворительно, осложнения в послеоперационном периоде не наблюдались.

В феврале 2020 г. проведено контрольное обследование пациента. Выполнена ЭГДС, по результатам которой на месте ранее удаленной опухоли выявлен бесструктурный разрыхленный участок слизистой оболочки с перифокальной гиперемией размером 7 мм. В ходе эндоскопического исследования выполнена прицельная биопсия из подозрительного на наличие дисплазии участка слизистой оболочки. По результатам морфологического исследования получены данные за наличие тяжелой дисплазии в зоне ранее выполненной резекции слизистой оболочки желудка. Пациенту рекомендовано выполнение повторной резекции слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое в условиях эндоскопического отделения Центра. Несмотря на малый размер патологического очага, указанный объем вмешательства был рекомендован ввиду рецидива заболевания.

В феврале 2020 г. пациенту выполнена повторная эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка с диссекцией в подслизистом слое. Участок слизистой оболочки с фокусом дисплазии удален единым блоком и отправлен на морфологическое исследование. Послеоперационный период протекал без осложнений. Результат морфологического исследования: фрагмент слизистой оболочки желудка с картиной хронического слабоактивного гастрита и очагом тяжелой дисплазии эпителия (high grade).

В июне 2020 г. проведено плановое контрольное обследование пациента. В ходе выполнения ЭГДС из зоны ранее проведенной повторной резекции выполнена биопсия, полученный фрагмент отправлен на морфологическое исследование. Результат патоморфологического исследования: фрагмент покровно-ямочного эпителия со слабым хроническим воспалением и реактивными изменениями; в собственной пластинке, у края фрагмента, определяется группа желез, принадлежащая тубулярной аденокарциноме. Таким образом, у пациента диагностирован и подтвержден второй рецидив заболевания.

Ввиду повторного рецидива заболевания пациенту было предложено хирургическое вмешательство в объеме проксимальной субтотальной резекции желудка, от которой он категорически отказался. По этой причине была запланирована повторная эндоскопическая резекция слизи-

стой оболочки желудка, которая была выполнена в июле 2020 г. после комплексного обследования пациента в условиях Центра. По результатам предоперационного обследования данных за наличие метастазов в органах грудной и брюшной полостей, а также малого таза не получено. Повторное малоинвазивное хирургическое вмешательство пациент перенес удовлетворительно, послеоперационные осложнения не наблюдались.

В течение следующего года пациент проходил контрольные обследования с регулярным выполнением ЭГДС с биопсией в условиях Центра. Данных за рецидив заболевания не было. Однако в октябре 2021 г. во время контрольной ЭГДС был заподозрен рецидив заболевания на месте ранее выполненных резекций слизистой оболочки желудка с диссекцией в подслизистом слое (рис. 5, 6). По данным морфологического исследования подтвержден рецидив заболевания. Пациенту рекомендована по-

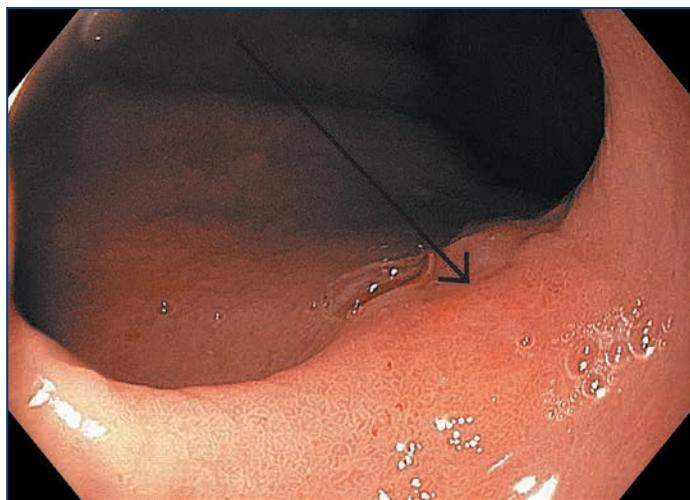


Рис. 5. Стрелкой указан очаг опухоли, обнаруженной в октябре 2021 г.

Fig. 5. The arrow indicates the tumor focus detected in October 2021



Рис. 6. Осмотр в ретрофлексии, в узкоспектральном режиме.

Хорошо контрастируется опухоль с участком депрессии в центре. В своде желудка множественные очаги гиперплазии слизистой оболочки

Fig. 6. Examination in retroflexion, narrow-band imaging.

The tumor contrasts with an area of depression in the center. Multiple foci of mucosal hyperplasia in the fornix of stomach

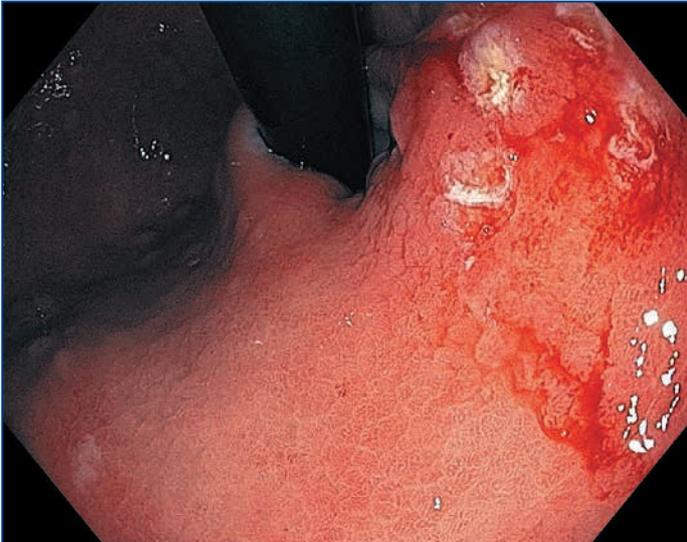


Рис. 7. Нанесение коагуляционных меток.

На первом этапе в пределах здоровых тканей вокруг опухоли были нанесены коагуляционные метки, которые в ходе выполнения полнотенной резекции служат надежным ориентиром для радикального выполнения операции

Fig. 7. Application of coagulation marks.

At the first stage, coagulation marks were made around the tumor within the healthy tissues; the marks serve as a reliable guide for radical surgery during the full-thickness resection

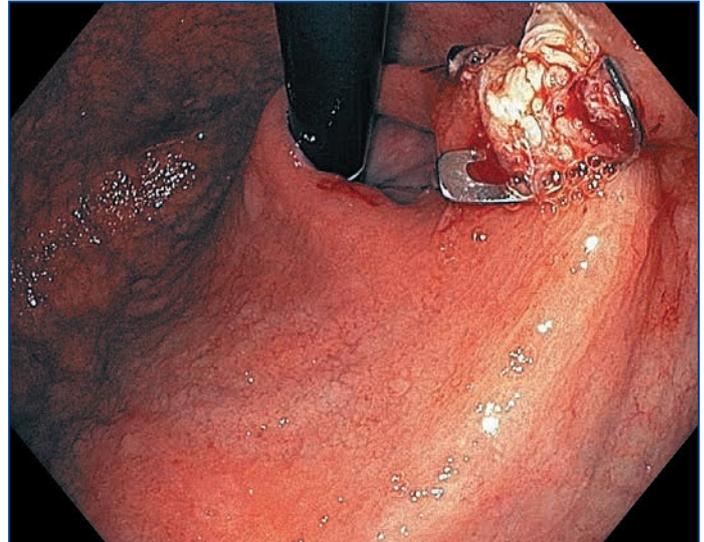


Рис. 8. Окончательный вид операционного поля.

Обнаруженная рецидивная опухоль в субкардиальном отделе желудка полностью вошла в зону резекции. Нанесенные ранее коагуляционные метки не определяются, что свидетельствует о радикально выполненном вмешательстве, весь объем опухоли вошел в зону резекции

Fig. 8. The final image after surgery.

Complete resection of the detected recurrent tumor in the subcardial stomach. The previously made coagulation marks are not detected, which indicates a radically performed surgery, the complete resection of the entire tumor volume

вторная операция в объеме проксимальной субтотальной резекции желудка, от которой он снова категорически отказался, настаивая на эндоскопическом лечении.

Ситуация обсуждалась на онкологическом консилиуме. Учитывая три рецидива заболевания, приняли решение о попытке выполнения полнотенной резекции. Опухоль располагалась в субкардиальном отделе желудка, что предполагало технические трудности для выполнения операции в таком объеме. По этой причине эндоскопическое вмешательство проводилось в условиях развернутой операционной Центра с участием ведущих хирургов. В случае технической невозможности выполнения полнотенной резекции с использованием клипсы OVESCO предполагалось расширение объема операции до лапароскопической атипичной резекции желудка с эндоскопическим ассистированием. Полнотенная резекция была успешно выполнена в условиях операционной (рис. 7–9). На сегодняшний день пациент находится под наблюдением и регулярно проходит контрольные обследования. Данных за рецидив заболевания нет. Срок послеоперационного наблюдения к настоящему времени составляет 6 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исход лечения РЖ напрямую зависит от грамотной стратификации пациентов, которым показано эндоскопическое лечение ранних форм РЖ.

Для отбора пациентов с РЖ, которым может быть выполнена эндоскопическая резекция слизистой оболочки или эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое, рекомендуется использовать стандартные критерии:

- ♦ инвазия опухоли в пределах слизистой оболочки;
- ♦ аденокарцинома высокой или умеренной степени дифференцировки;

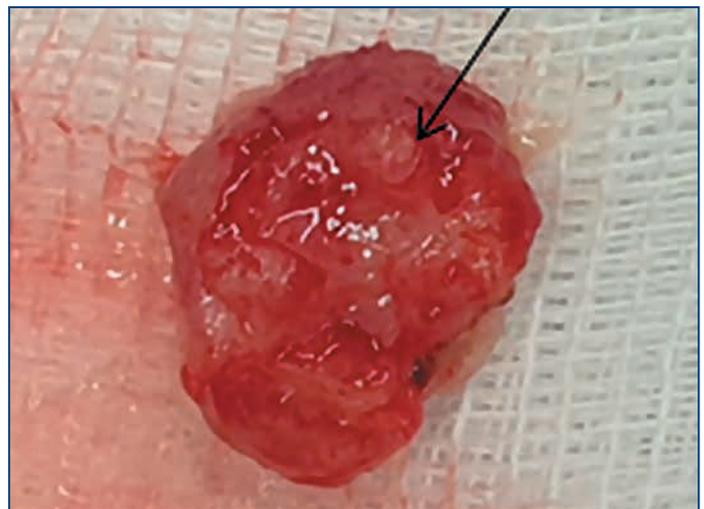


Рис. 9. Удаленный макроскопический препарат.

Стрелкой указана ранее нанесенная в пределах здоровых тканей коагуляционная метка

Fig. 9. Removed macroscopic preparation.

The arrow points at the coagulation mark previously made within the healthy tissues

- ♦ опухоли I, IIa–b стадии;
- ♦ отсутствие клинически (КТ, эндосонография) определяемых метастазов в регионарных лимфоузлах [9].

При планировании эндоскопической резекции всем пациентам должно быть выполнено комплексное эндоскопическое обследование (увеличительная эндоскопия, NBI, хромоэндоскопия, эндосонография) для оценки глубины инвазии и определения истинных границ зоны опухоли, включая очаги тяжелой дисплазии.

Ранний РЖ характеризуется низкой частотой лимфогенного метастазирования. Только у 10–15% пациентов с ранним (T1) РЖ обнаруживаются метастазы в регио-

нарных лимфатических узлах. При глубине инвазии опухоли в пределах слизистого слоя этот показатель составляет 3%, а при вовлечении подслизистого слоя может достигать 20% [9].

Эндоскопическая резекция раннего РЖ показана также пациентам с отягощенным соматическим статусом, у которых имеется высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений при выполнении хирургических вмешательств в объеме гастрэктомии или резекции желудка.

Выбор между эндоскопической резекцией слизистой оболочки и резекцией слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя основывается прежде всего на размерах патологического очага. В случае, если размер опухоли превышает 10–15 мм, показана резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое.

Объем предоперационной подготовки пациента к эндоскопической резекции слизистой оболочки или эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя рекомендуется такой же, как при открытых хирургических вмешательствах. Это необходимо для всесторонней оценки риска развития таких осложнений, как кровотечение или перфорация стенки желудка. В послеоперационном периоде до полного рубцевания пострезекционной язвы пациенты должны получать препараты из группы ингибиторов протонной помпы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружение РЖ на самых ранних стадиях позволяет не только значительно повысить шансы пациента на полное излечение, но и проводить лечение с помощью максимально щадящих, малоинвазивных методов [10]. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки, резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое, полностенная резекция — сравнительно молодые, однако уже широко зарекомендовавшие себя самостоятельные методы лечения ранних форм РЖ. Эндоскопическая резекция раннего РЖ также является единственно возможным методом радикального лечения РЖ у пациентов с отягощенным соматическим статусом, которым невозможно выполнение резекции желудка или гастрэктомии.

Литература

1. Харнас С.С., Левкин В.В., Мусаев Г.Х. Рак желудка (клиника, диагностика, лечение): учеб. пособие. М.: Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию, ГОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова»; 2006.
2. Гринкевич М.В. Эндоскопическая резекция слизистой с диссекцией в подслизистом слое в лечении раннего рака желудка: дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2017.
3. Симонов Н.Н., Мьяукина Л.М., Филин А.В. Проблемы диагностики и рационального лечения раннего рака желудка (T1N0M0 и T1N0M0). Практическая онкология. 2001;3(7):25–29.
4. Федоров Е.Д., Плахов Р.В., Иванова Е.В. и др. Сравнительная оценка непосредственных результатов эндоскопической резекции слизистой оболочки и эндоскопической диссекции подслизистого слоя при удалении поверхностных эпителиальных новообразований желудка и двенадцатиперстной кишки. Тихоокеанский медицинский журнал. 2011;4(46):37–40.
5. Бунцева О.А., Галкова З.В., Плахов Р.В. и др. Современная эндоскопическая диагностика предраковых изменений и раннего рака желудка и толстой кишки с применением компьютерных систем поддержки принятия решений. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;10(110):88–96.

6. Куваев Р.О., Кашин С.В., Никонов Е.Л. и др. Ранний рак желудка: современные методики скрининга, эндоскопической диагностики и малоинвазивного лечения. Доказательная гастроэнтерология. 2014;3(3):44–51.
7. Asano M. Endoscopic submucosal dissection and surgical treatment for gastrointestinal cancer. World J Gastrointest Endosc. 2012;4(10):438–447. DOI: 10.4253/wjge.v4.i10.438.
8. Малихова О.А., Перфильев И.Б., Делекторская В.В. и др. Возможности эндоскопического лечения больных множественными карциномами и первично-множественным ранним раком желудка. Вестник Московского онкологического общества. 2011;11(582):4–6.
9. Клинические рекомендации «Рак желудка». Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/574_1 (дата обращения: 21.04.2022).
10. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка. Современная онкология. 2000;2(1):4–10.

References

1. Harnas S.S., Levkin V.V., Musaev G.H. Gastric cancer (clinical presentation, diagnosis, treatment): Educational book. M.; Federal Agency for Protection and Social Development; I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; 2006 (in Russ.).
2. Grinkevich M.V. Endoscopic mucosal resection with dissection in the submucosal layer in the treatment of early gastric cancer: thesis. SPb.; 2017 (in Russ.).
3. Simonov N.N., Myaukina L.M., Filin A.V. Problems of diagnosis and rational treatment of early gastric cancer (T1N0M0 and T1N0M0). Practical oncology. 2001;3(7):25–29 (in Russ.).
4. Fyodorov E.D., Plakhov R.V., Ivanova E.V. et al. Comparative assessment of short-term results of endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection during removal of surface epithelial stomach and duodenum neoplasms. Pacific Medical Journal. 2011;4(4):37–40 (in Russ.).
5. Buntseva O.A., Galkova Z.V., Plakhov R.V. et al. Modern endoscopic diagnosis of precancerous lesions and early cancers of the stomach and colon using computer decision support systems. Eksp Klin Gastroenterol. 2014;10(110):88–96 (in Russ.). PMID: 25911938.
6. Kuvaev R.O., Kashin S.V., Nikonov E.L. et al. Early stomach cancer: the modern methods for screening, endoscopic diagnostics, and minimally invasive treatment. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2014;3(3):44–51 (in Russ.).
7. Asano M. Endoscopic submucosal dissection and surgical treatment for gastrointestinal cancer. World J Gastrointest Endosc. 2012;4(10):438–447. DOI: 10.4253/wjge.v4.i10.438.
8. Malihova O.A., Perfil'ev I.B., Delektorskaya V.V. et al. Possibilities of endoscopic treatment of patients with multiple carcinoids and primary multiple early gastric cancer. Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva. 2011;11(582) (in Russ.).
9. The clinical guidelines "Gastric cancer". Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/574_1 (access date: 21.04.2022) (in Russ.).
10. Davydov M.I., Ter-Ovanesov M.D. Modern strategy of surgical treatment of gastric cancer. Modern oncology. 2000;2(1):4–10 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Малихова Ольга Александровна — д.м.н., заведующая эндоскопическим отделением НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115438, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ВО ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0003-0829-7809.

Рябова Вероника Евгеньевна — врач-эндоскопист эндоскопического отделения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ

«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115438, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0003-2904-0527.

Лозовая Валерия Витальевна — врач-эндоскопист эндоскопического отделения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115438, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0001-6262-7763.

Туманян Армен Овикович — д.м.н., профессор, врач-эндоскопист научно-консультативного отделения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115438, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0001-5863-5197.

Крыловецкая Мария Александровна — врач-эндоскопист эндоскопического отделения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115438, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0002-0868-3948.

Халаев Залимхан Вахамуратович — заведующий отделением эндоскопии ООО «Медицинская компания»; 364047, Россия, г. Грозный, ул. им. С.Ш. Лорсанова, д. 25а; ORCID iD 0000-0003-0688-2879.

Контактная информация: Рябова Вероника Евгеньевна, e-mail: veronika-zhorova@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 21.03.2022.

Поступила после рецензирования 13.04.2022.

Принята в печать 12.05.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Olga A. Malikhova — Dr. Sc. (Med.), Head of Department of Endoscopy of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research

Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; Professor, Department of Oncology and Palliative medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0829-7809.

Veronika E. Ryabova — endoscopist, Department of Endoscopy of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2904-0527.

Valeriya V. Lozovaya — endoscopist, Department of Endoscopy of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6262-7763.

Armen O. Tumanyan — Dr. Sc. (Med.), Professor, endoscopist, Department of Endoscopy of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5863-5197.

Maria A. Krylovetskaya — endoscopist, Department of Endoscopy of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0868-3948.

Zalimhan V. Halaev — Head of Department of Endoscopy, "Medical Company" LLC; 25a, S.Sh. Lorasnov str., Grozny, 364047, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0688-2879.

Contact information: Veronika E. Ryabova, e-mail: veronika-zhorova@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 21.03.2022.

Revised 13.04.2022.

Accepted 12.05.2022.

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте заменить на <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вводить разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль экспансивной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343(7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: postmaster@doctormedia.ru.

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



НАВЕЛЬБИН Капсулы
винорелбин

С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Контроль заболевания¹⁻⁵

Низкая кумулятивная токсичность¹⁻²

Качество жизни¹⁻⁷

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

Торговое название: Навельбин. **МНН:** винорелбин. **Показания:** немелкоклеточный рак легкого; распространенный рак молочной железы. **Способ применения:** внутрь. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата; ИАЧН <1500; ИЧТ <100000; снижение всасывания в ЖКТ; резекция желудка или двенадцатиперстной кишки; инфекционные заболевания; недостаточность функции печени; потребность в оксигенотерапии; беременность и лактация; возраст до 18 лет и др. **Побочное действие, с осторожностью:** см. инструкцию по применению. **Дозировка:** в соответствии с назначением врача. **ПРИМЕНЯТЬ СТРОГО ПО НАЗНАЧЕНИЮ ВРАЧА!** Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Номер РУ: ЛП - №(000320)-(PF-RU). Отпускается по рецепту.

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

За более подробной информацией о препарате обращайтесь по адресу: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15.

Тел.: +7 495 789 9533, факс.: +7 495 789 9534, www.pierre-fabre.com/ru-ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com

26-PFM-NAV-Sept-2022



Pierre Fabre