

Перспективная комплексная оценка химиоиндуцированной периферической нейропатии у пациенток с раком молочной железы

П.И. Пилипенко^{1,2}, Ю.А. Добреско^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Химиоиндуцированная периферическая нейропатия (ХИПН) является частым дозозависимым побочным эффектом противоопухолевой терапии, влияющим на качество жизни пациента. В настоящее время задача эффективной и надежной диагностики ХИПН остается нерешенной, поэтому критично важно разработать рекомендации по комплексной оценке периферической нейропатии с использованием простых тестов на вибрационную, тактильную, болевую чувствительность и опросника.

Цель. Перспективная комплексная оценка частоты развития и степени тяжести ХИПН с использованием шкалы общих терминологических критериев оценки нежелательных явлений NCI-CTCAE и опросника нейротоксичности PNQ у пациенток с раком молочной железы, получавших таксаны.

Материалы и методы. Симптомы ХИПН были проспективно оценены у 60 пациенток с помощью опросника PNQ, шкалы NCI-CTCAE и шкалы оценки общего состояния онкологического больного (ECOG) до начала лечения, через 1 нед и через 13 нед после начала химиотерапии.

Результаты. Оценки ХИПН по опроснику PNQ были широко распределены среди пациенток по сравнению с оценками по шкале NCI-CTCAE как для сенсорной, так и для моторной нейропатии. Наблюдалось заметное увеличение симптомов моторной нейропатии у пациенток, которые были выявлены только на основе данных, полученных при использовании опросника PNQ. С помощью опросника PNQ была проведена формальная оценка влияния нейропатии на повседневную деятельность пациента.

Заключение. Комплексный подход с использованием методов неврологического осмотра, шкалы NCI-CTCAE и опросника PNQ дает возможность более детально оценить тяжесть ХИПН и ее влияние на качество жизни, что в дальнейшем позволяет разработать более эффективный план ведения пациента. Опросник PNQ показал себя как более чувствительный инструмент по сравнению с NCI-CTCAE, особенно в оценке сенсорной нейропатии. Таким образом, целесообразно включение данных, сообщенных пациентом, в оценку ХИПН, чтобы обеспечить более точную идентификацию частоты и тяжести нейропатии.

Ключевые слова: онкология, периферическая нейропатия, химиотерапия, таксаны, рак молочной железы.

Образец цитирования: Пилипенко П.И., Добреско Ю.А. Перспективная комплексная оценка химиоиндуцированной периферической нейропатии у пациенток с раком молочной железы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(3):102–116. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-102-116

Prospective comprehensive evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer

P.I. Pilipenko^{1,2}, Yu.A. Dobresko^{1,2}

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a common dose-dependent side effect of anticancer therapy that affects the patient's quality of life. Currently, the problem of effective and reliable diagnostics for

Поступила в редакцию 18.05.2022
Прошла рецензирование 23.06.2022
Принята к публикации 01.08.2022

Автор, ответственный за переписку
Добреско Юлия Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: dobresko93@inbox.ru

Received 18.05.2022
Revised 23.06.2022
Accepted 01.08.2022

Corresponding author
Yulia A. Dobresko: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: dobresko93@inbox.ru

CIPN remains unresolved. Therefore, it is critically important to develop recommendations for a comprehensive assessment of peripheral neuropathy based on simple tests for vibration, tactile, pain sensitivity together with questionnaires.

A i m . A prospective comprehensive assessment of the incidence and severity of CIPN using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) and the Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) in patients with breast cancer treated with taxanes.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . Symptoms of CIPN were prospectively assessed in 60 patients using the PNQ, the NCI-CTCAE and the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status scores at baseline, 1 week after and 13 weeks after the start of chemotherapy.

R e s u l t s . The CIPN scores according to the PNQ were widely distributed among patients compared to the NCI-CTCAE scores for both sensory and motor neuropathy. There was a marked increase in symptoms of motor neuropathy in patients who were identified only on the basis of PNQ data. The PNQ was used to formally assess the impact of neuropathy on the patient's activities of daily living.

C o n c l u s i o n . A comprehensive methodology based on a neurological examination together with the NCI-CTCAE and the PNQ will allow a more detailed assessment of the severity of CIPN, and in the future will provide an opportunity to develop a more effective patient management plan. The PNQ has shown itself to be a more sensitive tool compared to the NCI-CTCAE, especially in assessing sensory neuropathy. Thus, it is reasonable to include patient-reported data in the evaluation of CIPN in order to provide a more accurate identification of the frequency and severity of neuropathy.

Keywords: oncology, peripheral neuropathy, chemotherapy, taxanes, breast cancer.

Citation example: Pilipenko P.I., Dobresko Yu.A. Prospective comprehensive evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(3):102–116. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-102-116

ВВЕДЕНИЕ

Таксаны – это химиотерапевтические средства, получившие широкое распространение в клинической практике в 1990-е гг. Они представляют собой класс противоопухолевых препаратов, которые тормозят деполимеризацию и реполимеризацию микротрубочек опухолевых клеток, вызывая нарушения деления клеток и их гибель. Этот класс включает в себя препараты паклитаксел, доцетаксел и кабазитаксел, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) для лечения различных типов рака, включая рак яичников, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легких и рак простаты [1].

Частота развития периферической нейропатии на фоне терапии с применением таксанов очень высокая и колеблется от 11 до 87 %, причем самые высокие показатели были установлены при терапии паклитакселом [2]. Это так называемая химиоиндуцированная периферическая нейропатия (ХИПН; chemotherapy-induced peripheral neuropathy – CIPN), являющаяся частым дозозависимым побочным эффектом [3].

Сенсорные симптомы могут появиться через несколько дней после приема первой дозы, но чаще на 4–5-й день после первого введения. Степень тяжести симптомов зависит от дозы препарата, и, как правило, состояние улучшается после

INTRODUCTION

Taxanes are chemotherapeutic agents that were widely used in clinical practice in the 1990s. They are a family of antineoplastic drugs, which inhibit depolymerization and repolymerization of tumor cells' microtubules, causing cell division disorders and their death. This family includes the FDA-approved drugs paclitaxel, docetaxel, and cabazitaxel for the treatment of various types of malignant tumors, including ovarian cancer, breast cancer, non-small cell lung cancer, and prostate cancer [1].

The incidence of peripheral neuropathy associated with the use of taxanes is very high and ranges from 11 to 87%, and the highest rates were established with paclitaxel therapy [2]. This is the so-called chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN), which is a frequent dose-dependent side effect [3].

Sensory symptoms may appear a few days after taking the first dose, but more often on the 4th or 5th day after the first administration. The severity of symptoms depends on a drug dose, and, as a rule, the condition improves after discontinuation of treatment. In some patients, symptoms may persist for 1–3 years after the treatment discontinuation, and sometimes longer. Motor disorders of the arms and legs, as well as autonomic disorders, are less common. From 80 to 97% of patients receiving paclitaxel-based adjuvant chemotherapy noted a decrease in neuropathy symptoms in the interval from the 1st

прекращения лечения. У некоторых пациентов симптомы могут сохраняться в течение 1–3 лет после завершения терапии, а иногда и дольше. Моторные расстройства в руках и ногах, а также вегетативные нарушения встречаются реже. От 80 до 97 % пациентов, получавших адъювантную химиотерапию на основе паклитаксела, отметили снижение симптомов нейропатии в интервале от 1-й до 101-й недели [4]. Нейропатическая боль при химиотерапии часто является основной причиной прекращения лечения [4].

В настоящее время ХИПН принято классифицировать по шкале общих терминологических критериев оценки нежелательных явлений Национального института рака (The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI-CTCAE), в которой степени нейропатии варьируют от 0 (нормальный диапазон) до 4 и 5 (инвалидность или смерть соответственно) [5], и по шкале общей нейропатии (The Total Neuropathy Score – TNS) Института Джонса Хопкинса [6]. К сожалению, тестирование по шкале TNS отнимает много времени, требует дополнительного оборудования, поэтому редко выполняется врачом, который назначает химиотерапию.

Разработка новых, более простых и надежных методов оценки ХИПН необходима для эффективной диагностики и лечения онкопациентов. В частности, в 2006 г. была разработана анкета нейротоксичности пациента (Patient Neurotoxicity Questionnaire – PNQ) [7, 8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективная комплексная оценка частоты и тяжести ХИПН с использованием шкалы NCI-CTCAE и опросника PNQ у пациенток с раком молочной железы, получавших таксаны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения/невключения. Пациентки были включены для участия в исследовании, если им было назначено введение препаратов из группы таксанов (доцетаксел, паклитаксел) для лечения распространенного или метастатического рака молочной железы. Другими критериями включения были: возраст ≥ 20 и < 75 лет; статус работоспособности (Performance Status – PS) 0–2 по шкале общего состояния онкологического больного Восточной объединенной онкохимической группы (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG).

Пациенты не включались в исследование, если они получали предшествующую химиотера-

пию до 101-й недели [4]. Нейропатическая боль во время химиотерапии часто является основной причиной прекращения лечения [4].

В настоящее время ХИПН обычно классифицируется согласно Национальным критериям терминалогии для нежелательных событий (NCI-CTCAE), в которых степени нейропатии варьируют от 0 (нормальный диапазон) до 4 и 5 (инвалидность или смерть соответственно) [5], и по Total Neuropathy Score (TNS) Института Джонса Хопкинса [6]. К сожалению, тестирование по шкале TNS отнимает много времени и требует дополнительного оборудования, поэтому редко выполняется врачом, который назначает химиотерапию.

Разработка новых, более простых и надежных методов для оценки ХИПН необходима для эффективной диагностики и лечения онкопациентов. В частности, в 2006 г. была разработана анкета нейротоксичности пациента (Patient Neurotoxicity Questionnaire – PNQ) [7, 8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективная комплексная оценка частоты и тяжести ХИПН с использованием шкалы NCI-CTCAE и PNQ у пациенток с раком молочной железы, получавших таксаны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения/невключения. Пациенты были включены в исследование, если им было назначено введение препаратов из группы таксанов (доцетаксел, паклитаксел) для лечения распространенного или метастатического рака молочной железы. Другими критериями включения были: возраст ≥ 20 и < 75 лет; статус работоспособности (Performance Status – PS) 0–2 по шкале общего состояния онкологического больного Восточной объединенной онкохимической группы (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG).

Пациенты не включались в исследование, если они получали предшествующую химиотерапию с платиновыми препаратами, ингибиторами тубулина (таксаны, винкалалоиды, эрибулин); ингибиторами протеасом (бортезомиб, карфилзомиб); иммуномодуляторами (талидомид, леналидомид, помалидомид). Пациенты с симптомами мозговых метастазов, симптоматической гипертензией, инфекциями, были не включены в исследование. Пациенты с неврологическими симптомами, связанными с заболеваниями центральной и периферической нервной системы, диабетом, ревматоидным артритом, сердечной недостаточностью, ранее принимавшими антрациклины, также были исключены из исследования. Пациенты с психическими заболеваниями или социальными условиями, препятствующими соблюдению режима лечения, наблюдению, также были исключены из исследования. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета в 2019 г. Письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании было обязательным условием для проведения исследования.

пию препаратами на основе платины, анти tubулины (таксаны, алкалоиды барвинка, эрибулин); ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб); иммуномодулирующие агенты (талидомид, леналидомид, помалидомид). При симптомах метастазирования в головной мозг, при симптоматической задержке жидкости и тяжелой гипертензии, инфекции пациенты не включались в исследование. Больные, имеющие неврологические симптомы, связанные с заболеванием центральной и периферической нервной системы, сахарным диабетом, ревматоидным артритом, сердечной дисфункцией из-за предшествующего приема антрациклинов, также были исключены из исследования. Те пациенты, которые имели психиатрические диагнозы или социальные условия, препятствовавшие соблюдению режима лечения, последующему наблюдению, также были исключены из исследования. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета в 2019 г. Письменное информированное согласие пациента являлось обязательным условием при проведении исследования.

Терапия. Таксаны вводили в амбулаторных условиях путем внутривенной инфузии (доцетаксел (75–100 мг/м² 1 раз в 3 нед, 4 цикла) или паклитаксел (175 мг/м² 1 раз в 3 нед, 4 цикла) согласно клиническим рекомендациям 2021 г. [9].

Опросники и шкалы. В данном исследовании мы оценивали ХИПН с помощью шкалы NCI-CTCAE и опросника PNQ одновременно с проведением клинической диагностики неврологического статуса, включая оценку болевой, тактильной, вибрационной чувствительности, мышечной силы, глубоких рефлексов. Оценка проводилась до лечения, через 1 нед и через 13 нед после начала введения таксанов.

Опросник нейротоксичности PNQ (табл. 1) представляет собой простой инструмент для пациентов, разработанный в 2006 г. F.H. Hausheer et al. [8] при участии FDA, для получения клинически значимой и поддающейся количественной оценке диагностической информации непосредственно от пациента в отношении субъективных симптомов (например, покалывания, боль и онемение). Предназначен для проведения четкого разграничения между отсутствием влияния химиотерапии на повседневную деятельность (уровни А, В, С) и состоянием (уровни D и E), когда влияние нейросенсорных и нейромоторных симптомов на повседневную деятельность значительно и негативно. Опросник раздавался пациентам для самостоятельного заполнения в

Therapy. Taxanes were administered on an outpatient basis by intravenous infusion (docetaxel (75–100 mg/m² once every 3 weeks, 4 cycles) or paclitaxel (175 mg/m² once every 3 weeks, 4 cycles) according to the 2021 clinical guidelines [9].

Questionnaires and scores. In this study, we evaluated CIPN using the NCI-CTCAE and the PNQ simultaneously with the clinical diagnosis of neurological status, including the assessment of pain, tactile, vibration sensitivity, muscle strength, and deep reflexes. The assessment was carried out at baseline, 1 week after and 13 weeks after the start of the administration of taxanes.

The PNQ (Table 1) is a simple tool for patients developed in 2006 by Hausheer et al. [8] in collaboration with the FDA to obtain clinically relevant and quantifiable diagnostic information directly from the patient regarding subjective symptoms (such as tingling, pain, and numbness). The PNQ is designed to make a clear distinction between the absence of the effect of chemotherapy on daily activities (A, B, C stages) and the condition (D and E stages), when the influence of neurosensory and neuromotor symptoms on daily activities is significant and negative. The questionnaire was distributed to patients for self-completion before the treatment, 1 week after and 13 weeks after the start of the administration of taxanes.

The NCI-CTCAE are a set of parameters for the standardized classification of side effects of drugs used in cancer therapy [5]. The current version 5.0 released in 2017, contains a separate assessment for the sensory and motor components of peripheral neuropathy. According to this manual, grade 0 is the normal range; grade 1 – mild symptoms that do not require intervention, only observation; grade 2 corresponds to moderate severity and requires minimal non-invasive interventions; grade 3 – severe or medically significant, but not life-threatening, hospitalization is recommended; grade 4 and 5 indicate disability or death, respectively (Table 2).

Statistical analysis. The primary endpoint of the study was the results of a PNQ survey on the incidence and severity of neurotoxicity in patients receiving taxanes. We calculated that the sample size of 60 people was enough to draw reasonable conclusions. The sample was calculated under the assumption that the neurotoxicity stage B or above according to the PNQ would be 87% [2, 10]. With this sample size, confidence intervals were estimated in the range from ±11.6 to ±12.4%. The Kruskal-Wallis test was used to compare changes in the parameters of CIPN. Statistical analysis was performed using the

Таблица 1. Опросник нейротоксичности PNQ в русскоязычной версии П.И. Пилипенко, Ю.А. Добреско. Предлагаем наш перевод опросника на русский язык для наиболее эффективного применения в диагностике и самодиагностике

Table 1. Patient Neurotoxicity Questionnaire, the Russian version by P. Pilipenko and Yu. Dobresko. In the original text we offer our translation of the questionnaire into Russian for the most effective use in diagnosis and self-diagnosis

Отметьте ответ, который лучше всего описывает именно Ваше состояние
Indicate an answer which better describe your condition

-
- Пункт 1 А. У меня нет онемения, боли или покалывания в руках и/или ногах.
Item 1 I have no numbness, pain or tingling in my hands or feet.
В. У меня легкое покалывание, боль или онемение в руках и/или ногах. Это не влияет на мою повседневную активность.
I have mild tingling, pain or numbness in my hands or feet. This does not interfere with my activities of daily living.
С. У меня умеренное покалывание, боль или онемение в руках и/или ногах. Это не влияет на мою повседневную активность.
I have moderate tingling, pain or numbness in my hands or feet. This does not interfere with my activities of daily living.
D*. У меня умеренное или сильное покалывание, боль или онемение в руках и/или ногах. Это ограничивает мою повседневную активность
I have moderate to severe tingling, pain or numbness in my hands or feet. This interferes with my activities of daily living.
E*. У меня сильное покалывание, боль или онемение в области осязания в руках и/или ногах. Это полностью ограничивает большинство видов моей повседневной активности.
I have severe tingling, pain or numbness in my hands or feet. It completely prevents me from doing most activities of daily living.
-
- Пункт 2 А. У меня нет слабости в руках и ногах.
Item 2 I have no weakness in my arms or legs.
В. У меня легкая слабость в руках и/или ногах. Это не влияет на мою повседневную активность.
I have mild weakness in my arms or legs. This does not interfere with my activities of daily living.
С. Я испытываю умеренные трудности при глотании, дыхании, питье или жевании пищи, а также мышечные спазмы во рту/челюсти, руках/пальцах или ногах/пальцах. Это не влияет на мою повседневную активность.
I have moderate difficulties in swallowing, breathing, drinking, and chewing, as well as muscle spasms in mouth/jaw, hands/fingers or feet/toes. This does not interfere with my activities of daily living.
D*. У меня умеренная или сильная слабость в руках и/или ногах. Это мешает моей повседневной активности.
I have moderate to severe weakness in my arms or legs. This interferes with my activities of daily living.
E*. У меня сильная слабость в руках и ногах. Это полностью ограничивает большинство видов моей повседневной активности.
E*. I have severe weakness in my arms or legs. It completely prevents me from doing most activities of daily living.
-

* Дееспособность / Performance status:

Если выше в одном или двух пунктах Вы указали варианты D или E (симптомы «среднетяжелой» или «тяжелой степени»), то, пожалуйста, отметьте в предложенном ниже списке, какие именно виды деятельности и способности пострадали в результате лечения:

If above variant D or E was chosen, please indicate in the below list which activity or activities have been interfered with as a result of therapy:

- Застегивать или расстегивать одежду (пуговицы, застежки, молнии) / Button/unbutton clothes (buttons, zippers)
- Использовать нож / Use a knife
- Использовать вилку / Use a fork
- Использовать ложку / Use a spoon
- Использовать другие кухонные принадлежности / Use other eaten utensils
- Открывать двери / Open doors
- Надевать или снимать контактные линзы / Put in or remove contact lenses
- Пользоваться телефоном / Dial or use telephone
- Управлять пультом дистанционного управления / Operation of remote control
- Пристегивать пряжки / Fasten buckles
- Спать / Sleep
- Подниматься по лестнице / Climb stairs
- Работать за клавиатурой / Type on a keyboard
- Писать / Write
- Ходить / Walk
- Надевать ювелирные изделия / Put on jewelry
- Вязать / Knit
- Шить / Sew
- Завязывать галстук / Knot a tie
- Работать / Work
- Водить машину / Drive

Дополните самостоятельно (на свободном месте внизу списка), если вид деятельности не указан в списке:
Specify below the type of activity not present in the list:

период до лечения, через 1 нед и через 13 нед после начала введения таксанов.

Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений NCI-CTCAE представляют собой набор параметров для стандартизированной классификации побочных эффектов лекарств, используемых в терапии рака [5]. Текущая версия 5.0 выпущена в 2017 г., содержит отдельно оценку для сенсорного и моторного компонентов периферической нейропатии. Согласно данному руководству, степень 0 – нормальный диапазон; степень 1 – легкие симптомы, которые не требуют вмешательства, только наблюдение; степень 2 соответствует умеренной степени тяжести, требует минимального неинвазивного вмешательства; степень 3 – тяжелая или значимая с медицинской точки зрения, но не угрожающая жизни, рекомендована госпитализация; степени 4 и 5 указывают на инвалидность или смерть соответственно (табл. 2).

OriginPro 9.0 software (Northampton, Massachusetts, USA). Statistical significance was previously set at $p < 0.05$.

Comparability of the NCI-CTCAE and PNQ data. We propose to assess the severity of CIPN as follows: stage A, according to the PNQ, is considered equivalent to grade 0 on the NCI-CTCAE, stage B is grade 1, stage C is grade 2, stage D is grade 3, and stage E is grade 4 and 5, respectively.

RESULTS

A total of 60 patients were included in the study from April 2019 to November 2021 (Table. 3), who were administered injections of drugs from the taxanes family: docetaxel – 95% of participants, paclitaxel – 5%, respectively. The mean age of the patients was 56 years. All patients were diagnosed with right- or left-sided breast cancer; three had the newly diagnosed right- and left-sided breast cancer. The performance status 0 was in 32 patients (53%), in 28 it was

Таблица 2. Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений (NCI CTCAF). Изменения со стороны нервной системы

Table 2. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Changes from the nervous system

Нежелательное явление Adverse event	Степень токсичности / Grade of toxicity					
	0	1	2	3	4	5
Периферическая сенсорная нейропатия Peripheral sensory neuropathy	Норма No adverse events	Бессимптомно Потеря СХР и/или Парестезии (в том числе покальвание) Выявлено при объективном осмотре, но не мешает ADL Asymptomatically Loss of TRs and/or Paresthesias (including tingling) Revealed by physical examination, but does not interfering with ADL	Сенсорное изменение или парестезия (включая покальвание), влияющие на ADL* Sensory change or paresthesia (including tingling) interfering with ADL*	Сенсорные изменения или парестезия (включая покальвание), влияющие на ADL** Sensory changes or paresthesia (including tingling) interfering with ADL**	Развитие жизне-угрожающего состояния, требующее немедленной коррекции Development of a life-threatening condition, requiring immediate treatment	–
Периферическая моторная нейропатия Peripheral motor neuropathy	Норма No adverse events	Бессимптомно. Слабость Выявлено при объективном осмотре, но не мешает ADL Asymptomatically Weakness Revealed by physical examination, but does not interfere with ADL	Симптоматическая слабость, влияющая на ADL* Symptomatic weakness interfering with ADL*	Симптоматическая слабость, влияющая на ADL**, требующая использования вспомогательных средств при передвижении Symptomatic weakness interfering with ADL** requiring use of ambulation aids when moving	Развитие жизне-угрожающего состояния, требующее немедленной коррекции Development of a life-threatening condition requiring immediate treatment	Смерть Death

Примечание: СХР – сухожильные рефлексы; ADL – activities of daily living (повседневная активность); ADL* – приготовление пищи, покупка продуктов или одежды, использование телефона, управление деньгами; ADL** – навыки самообслуживания – купание, пользование туалетом, прием пищи, лекарств.

Note: TRs – tendon reflexes; ADL – activities of daily living; ADL* – cooking, buying groceries or clothes, using telephone, managing money; ADL** – self-care skills – bathing, using the toilet, intake of food and medications.

Статистический анализ. Первичной конечной точкой исследования были выбраны результаты опроса по PNQ относительно частоты возникновения и степени тяжести нейротоксичности у пациенток, получающих таксаны. Мы подсчитали, что размера выборки 60 чел. достаточно, чтобы сделать аргументированные выводы. Выборка рассчитывалась исходя из предположения, что уровень нейротоксичности В или выше PNQ будет составлять 87 % [2, 10]. При таком размере выборки доверительные интервалы оценивались в диапазоне от ± 11.6 до ± 12.4 %.

Критерий Краскела – Уоллиса использовался для сравнения изменений параметров ХИПН. Статистический анализ проводили с использованием программы OriginPro 9.0 (Northampton, Massachusetts, USA). Статистическую значимость предварительно задавали при $p < 0.05$.

Сопоставимость данных шкалы и опросника. Мы предлагаем оценивать степень тяжести ХИПН следующим образом: уровень А по опроснику PNQ считать равноценным степени 0 по шкале NCI-CTCAE, уровень В – степени 1, уровень С – степени 2, уровень D – степени 3, уровень Е – степени 4 и 5 соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование в период с апреля 2019 г. по ноябрь 2021 г. было включено 60 пациенток (табл. 3), которым было назначено введение препаратов из группы таксанов: доцетаксел – 95 % участниц, паклитаксел – 5 % соответственно. Средний возраст пациенток составлял 56 лет, все пациентки с диагнозом «рак правой/левой молочной железы», у троих – впервые диагностированный сочетанный рак правой и левой молочной железы. Статус работоспособности 0 был у 32 пациенток (53 %), у 28 – статус 1 (47 %). У 18 пациенток (30 %) выявлен нераспространенный рак молочной железы, а 4 (7 %) – метастатический рак молочной железы, отсутствовали данные у 24 чел. (40 %). Большинство пациенток ранее получали терапию, разрешенную нашим протоколом исследования, включая схему химиотерапии AC×4 (доксорубин + циклофосфамид 1 раз в 3 нед, 4 цикла) (57 %), комбинированную терапию (30 %), только оперативное лечение (5 %). Вторая и третья оценки ХИПН проводились через 7 ± 5 дней и 94 ± 12 дней от первого введения соответственно.

Количество пациенток с поддающимися оценке данными для определения уровня ХИПН по PNQ включало 60 (100 %) на всех этапах иссле-

status 1 (47%). In 18 patients (30%), non-advanced breast cancer was diagnosed, and in 4 (7%), metastatic breast cancer. There was no data in 24 people (40%). Most of the patients previously received therapy according to our study protocol, including AC×4 chemotherapy regimen (doxorubicin + cyclophosphamide once every 3 weeks, 4 cycles) (57%), combined therapy (30%), or only surgical treatment (5%). The second and third CIPN assessments were made 7 ± 5 days and 94 ± 12 days after the first administration, respectively.

The number of patients with assessable data for determining the level of CIPN using the PNQ included 60 (100%) at all stages of the study. Similarly, the severity of CIPN using the NCI-CTCAE was assessed in 60 people (100%) at baseline, in 60 (100%) – 1 week after the start of therapy, and 60 (100%) – 13 weeks after it.

The incidence of sensory neuropathy (Fig. 1) according to the PNQ results, significantly increased after the administration of taxanes ($H = 110.6443$, $p < 0.05$). At baseline, all patients had stage A. The rate of stage B or higher according to the PNQ was 66.1% 1 week, and 98.3% 13 weeks after the start of therapy. The rate of stage D according to the PNQ also increased significantly during the administration of taxanes (0% at baseline, 6.78% 1 week after, and 45% 13 weeks after). In the study group of patients with breast cancer treated with taxanes, according to the PNQ data only, the sensory neuropathy of stage E was reported, which significantly affected the quality of life of patients.

Similarly, the incidence of motor neuropathy according to the PNQ (Fig. 2) tended to increase after the administration of taxanes. At baseline, all patients had stage A. One week after, stage B and above made 8.33%, and 13 weeks after it was already 48.33%, being clinically significant ($H = 23.4014$, $p < 0.05$).

In the list of activities according to the PNQ that were negatively affected by chemotherapy, 28 patients noted such items as “walk” and “climb stairs”; 13 – “sew/knit”, “sleep” and “write”; 9 – “put on jewelry”, “open doors”, “zip up or unzip”, “fasten buckles”; 2 – “type on a keyboard” and “use telephone”, and 1 patient – “work”.

As for the assessment on the NCI-CTCAE v5.0 (Fig. 3), no sensory neuropathy was observed at baseline. All patients had grade 0. The incidence of grade 1 sensory neuropathy was 73.33% 1 week after and 60% 13 weeks after ($H = 108.6502$, $p < 0.05$). Grade 2 sensory neuropathy was revealed in 5% of cases 1 week after and in 40% 13 weeks after. Sensory neuropathy of grade 3 or higher was not recorded.

Таблица 3. Характеристика пациенток
Table 3. Characteristics of female patients

Параметр / Parameter	n	%
Средний возраст (диапазон), лет / Mean age (range), years	56 (31–73)	–
Химиотерапия / Chemotherapy:		
доцетаксел / docetaxel	57	95
паклитаксел / paclitaxel	3	5
Статус работоспособности / Performance status:		
0	32	53
1	28	47
Диагноз / Diagnosis:		
нераспространенный рак / non-advanced cancer	18	30
распространенный рак / advanced cancer	14	23
метастатический рак / metastatic cancer	4	7
отсутствуют данные / no data	24	40
Предыдущая терапия / Previous therapy:		
отсутствовала / no therapies	5	8
комбинированная: операция + АС×4 + гормонотерапия combined: surgery + АС×4 + hormone therapy	18	30
химиотерапия: АС (доксорубин и циклофосфамид) chemotherapy: АС (doxorubicin and cyclophosphamide)	34	57
оперативное лечение / Surgical treatment	3	5

дования, аналогично и для определения степени ХИПН по NCI-CTCAE было 60 (100 %) – на исходном уровне, 60 (100 %) через 1 нед и 60 (100 %) через 13 нед.

Частота развития сенсорной нейропатии (рис. 1) по результатам заполнения опросника PNQ значительно увеличилась после введения таксанов ($H = 110.6443$, $p < 0.05$). Исходно у всех пациенток был уровень А по PNQ. Частота уровня В или выше по PNQ составила 66.1 % через 1 нед и 98.3 % через 13 нед. Частота уровня D по PNQ также значительно увеличилась в ходе введения таксанов (0 % – в начале исследования, 6.78 % – через 1 нед, 45 % – через 13 нед). В исследуемой группе пациенток с раком молочной железы на фоне лечения таксаном только по опроснику PNQ сообщалось о сенсорной нейропатии уровня Е, которая значительно влияла на качество жизни пациенток.

Точно так же частота развития моторной нейропатии по данным PNQ (рис. 2) имела тенденцию к увеличению после введения таксанов. Исходно у всех пациенток был уровень А. Через 1 нед уровень В и выше составил 8.33 %, через 13 нед – уже 48.33 %, являясь клинически значимым ($H = 23.4014$, $p < 0.05$).

В списке видов деятельности по опроснику PNQ, на которые негативно повлияла химиотерапия, 28 пациенток отметили такие пункты, как «ходить» и «подниматься по лестнице»; 13 –

On the contrary, motor neuropathy of grade 1 was observed in 2 patients 1 week after and 13 weeks after (Fig. 4), being clinically insignificant ($H = 0.1326$, $p = 0.93585$).

When comparing the data obtained from the PNQ and the NCI-CTCAE (Fig. 5), we noted a wide distribution of PNQ sensory neuropathy assessment results between stages A and E 13 weeks after the start of chemotherapy – 48.33% of patients noted a significant impact of symptoms on daily activities (stages D and E). While on the NCI-CTCAE, regardless of time, the vast majority of reported survey outcomes were in the lower part of the scale – from the 1st to the 2nd grade of sensory neuropathy (grades 3–4 were not registered), the symptoms of which affect ADL* (see the note to Table 2). As we can see, there is a significant discrepancy in the assessments of the severity of symptoms and their impact on activities of daily living.

A discrepancy was also observed when comparing the PNQ data and the NCI-CTCAE data in assessing motor neuropathy. According to the PNQ, 1 week after, stage B or higher was 8.33% in total, 13 weeks after – 48.33%. According to the NCI-CTCAE, 1 week after and 13 weeks after was 3.33%. Nonetheless, the data on motor neuropathy obtained according to the PNQ are dubious: we assume that patients are unable to distinguish between motor neuropathy symptoms and chemotherapy-induced fatigue, depression, and cachexia.

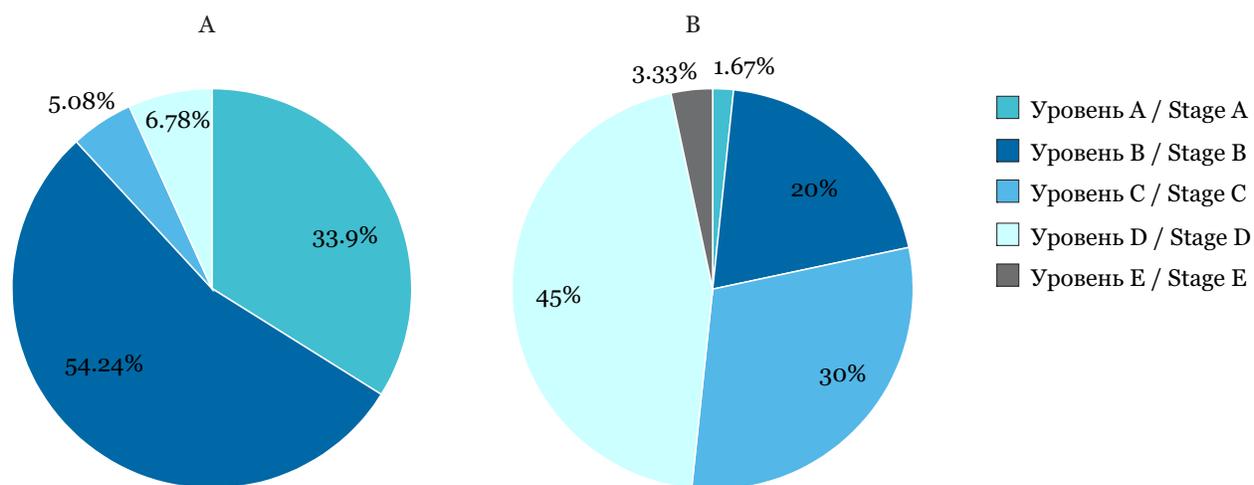


Рис. 1. Изменения данных по сенсорной нейропатии по опроснику PNQ через 1 нед (А) и через 13 нед (В) после начала введения таксанов (уровень А – нет симптомов нейропатии; уровень В – легкое покалывание/боль/онемение в руках и/или ногах; уровень С – умеренные симптомы (покалывание/боль/онемение) в руках и/или ногах, не влияющие на повседневную активность; уровень D – умеренное или сильное покалывание/боль/онемение в руках и/или ногах, ограничивает повседневную активность; уровень E – выраженные симптомы (покалывание/боль/онемение) в руках и/или ногах, полностью ограничивающие большинство видов повседневной активности)

Fig. 1. Changes in the data on sensory neuropathy according to the PNQ 1 week after (A) and 13 weeks after (B) the start of the administration of taxanes (stage A – no symptoms of neuropathy; stage B – mild tingling/pain/numbness in the arms and/or legs; stage C – moderate symptoms (tingling/pain/numbness) in the arms and/or legs that do not interfere with activities of daily living; stage D – moderate or severe tingling/pain/numbness in the arms and/or legs interfering with activities of daily living; stage E – severe symptoms (tingling/pain/numbness) in the arms and/or legs, that completely prevent doing most daily activities)

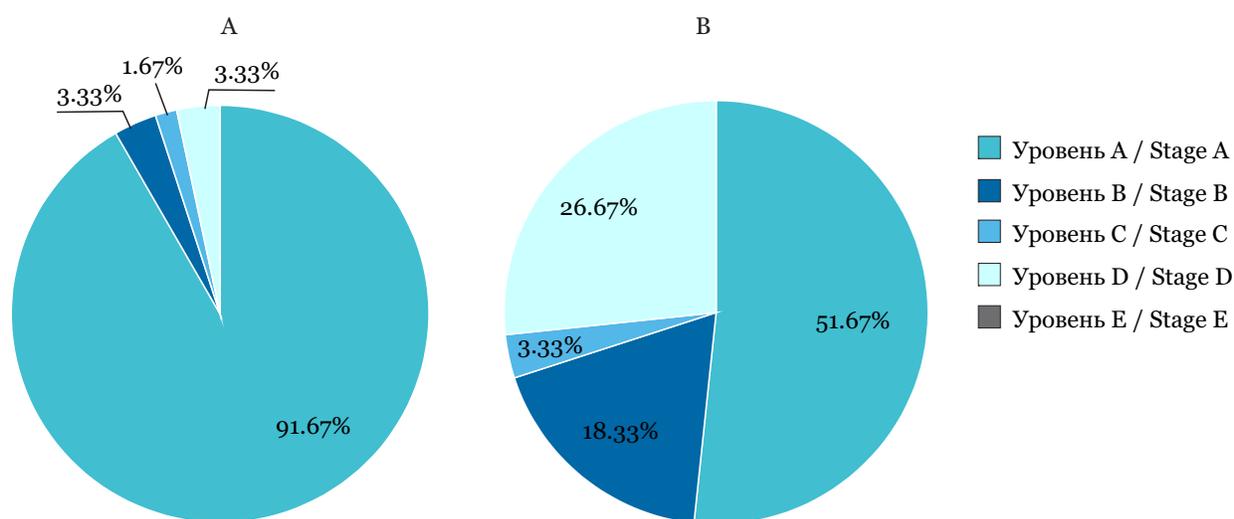


Рис. 2. Изменения данных по моторной нейропатии по опроснику PNQ через 1 нед (А) и через 13 нед (В) после начала введения таксанов (уровень А – нет симптомов нейропатии; уровень В – легкая слабость в руках и/или ногах; уровень С – умеренные симптомы слабости в руках и/или ногах, не влияют на повседневную активность; уровень D – умеренная или сильная слабость в руках и/или ногах, мешает повседневной активности; уровень E – выраженные симптомы слабости в руках и/или ногах, полностью ограничивают большинство видов повседневной активности)

Fig. 2. Changes in the data on motor neuropathy according to the PNQ 1 week after (A) and 13 weeks after (B) the start of the taxane administration (stage A – no symptoms of neuropathy; stage B – mild weakness in the arms and/or legs; stage C – moderate symptoms of weakness in the arms and/or legs that do not interfere with activities of daily living; stage D – moderate or severe weakness in the arms and/or legs, interferes with activities of daily living; stage E – severe weakness in the arms and/or legs, completely prevents doing most activities of daily living)

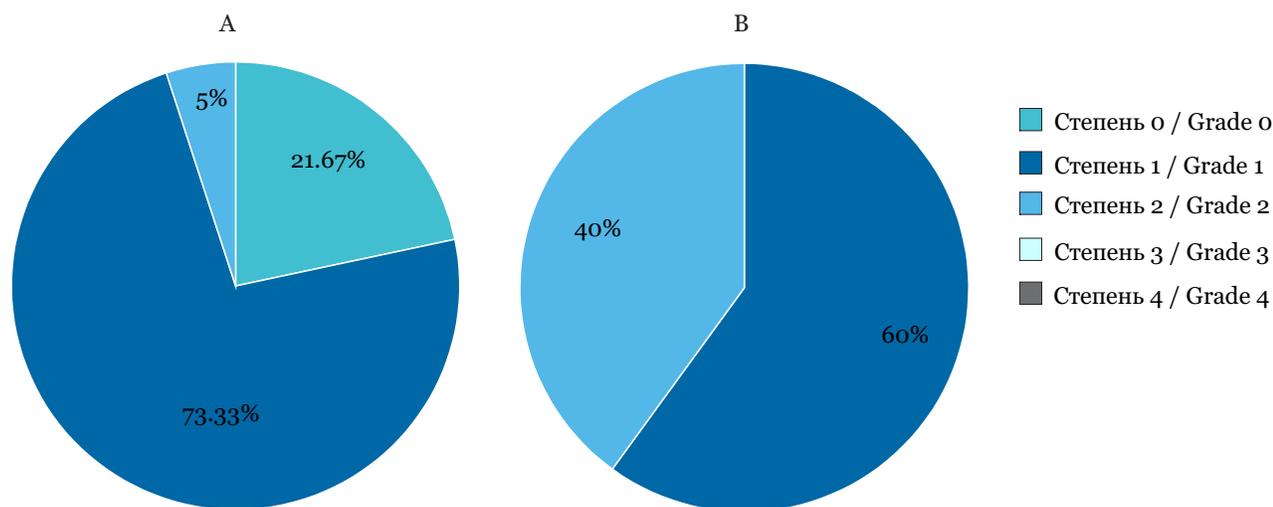


Рис. 3. Изменения данных по сенсорной нейропатии по шкале NCI-CTCAE v5.0 через 1 нед (А) и через 13 нед (В) после начала введения таксанов (степень 0 – нормальный диапазон; степень 1 – асимптомная: потеря глубоких сухожильных рефлексов и/или парестезии; степень 2 – умеренные симптомы, влияющие на инструментальную повседневную активность – ADL* (см. прим. к табл. 2); степень 3 – тяжелые симптомы, нарушающие навыки самообслуживания – ADL** (см. прим. к табл. 2); степень 4 – жизнеугрожающее состояние)

Fig. 3. Changes in the data on sensory neuropathy according to the NCI-CTCAE v5.0 1 week after (A) and 13 weeks after (B) the start of the taxane administration (grade 0 – normal range; grade 1 – asymptomatic: loss of deep tendon reflexes and/or paresthesias; grade 2 – moderate symptoms interfering with ADL* (see the note to Table 2); grade 3 – severe symptoms that violate self-care skills – ADL** (see the note to Table 2); grade 4 – life-threatening condition)

«шить/вязать», «спать» и «писать»; 9 – «надевать ювелирные изделия», «открывать двери», «застегивать или расстегивать молнии», «застегивать пряжки»; 2 – «работать за клавиатурой» и «пользоваться телефоном», 1 пациентка – «работать».

Что касается оценки по шкале NCI-CTCAE v5.0 (рис. 3), на исходном уровне сенсорной нейропатии не наблюдалось. У всех пациенток была степень 0. Частота развития сенсорной нейропатии степени 1 составила 73.33 % через 1 нед и 60 % через 13 нед ($H = 108.6502$, $p < 0.05$). Степень 2 сенсорной нейропатии была выявлена в 5 % случаев через 1 нед и в 40 % через 13 нед. Сенсорная нейропатия степени 3 или выше не регистрировалась.

Напротив, моторная нейропатия степени 1 наблюдалась у 2 пациенток через 1 нед и 13 нед (рис. 4), являясь клинически незначимой ($H = 0.1326$, $p = 0.93585$).

При сопоставлении данных, полученных по опроснику PNQ и по шкале NCI-CTCAE (рис. 5), мы отметили широкое распределение оценок сенсорной нейропатии по PNQ между уровнями А и Е через 13 нед после начала химиотерапии – 48.33 % пациентов отмечали значительное влияние симптомов на повседневную деятельность (уровень D и E). Тогда как по шкале NCI-CTCAE независимо от времени подавляющее большинство оценок находилось

DISCUSSION

In this study, we prospectively evaluated the incidence and severity of CIPN in patients with breast cancer who received taxanes according to the treatment protocol. We observed a significant increase in the incidence and severity of sensory neuropathy assessed according to both the PNQ and NCI-CTCAE over time, despite the relatively short follow-up of 13 weeks. Moreover, PNQ assessments provide a more detailed picture of sensory neuropathy, which allows us earlier to identify symptoms, reveal negative effects of various types of activities, and choose individual recommendations for each patient. The questionnaire can be used by neurologists, oncologists, and even patients for self-diagnosis and self-monitoring of neurotoxicity.

It is interesting to note that in the assessment of both sensory and motor neuropathy, there was a discrepancy between the data on the PNQ and the NCI-CTCAE. When assessing sensory neuropathy, patients dramatized the severity of symptoms, which was expressed statistically in the fact that during neurological examination and on the NCI-CTCAE, grade 3–4 was not identified. But the very fact of the occurrence of neuropathy and the differentiation of negative effects by type of activities and at various stages of treatment more accurately reflects the PNQ. Also, the tendency to increase the incidence and the assessment of the severity of

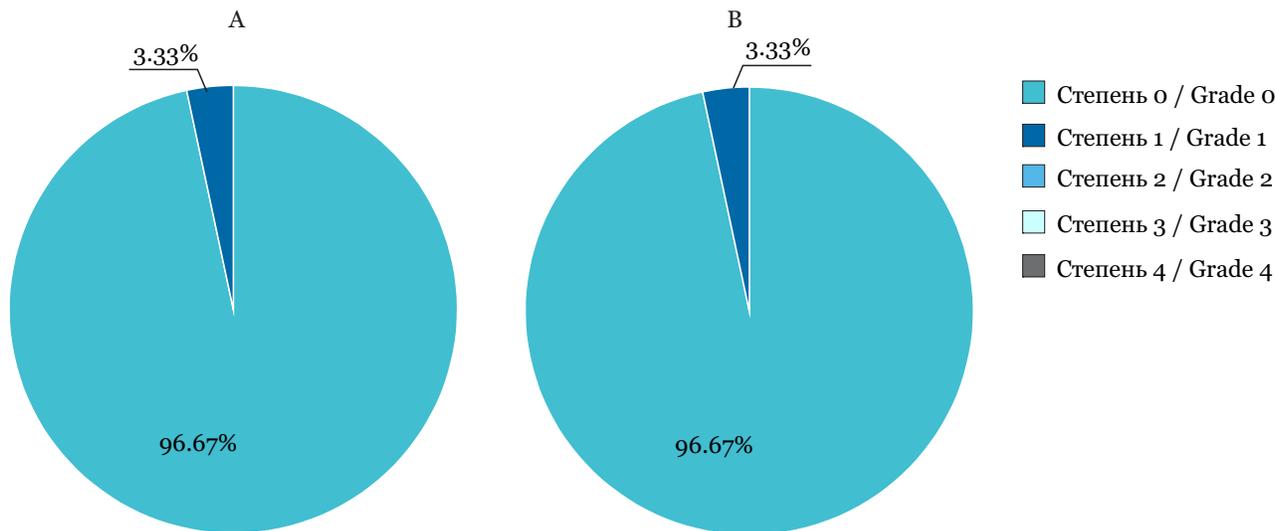


Рис. 4. Изменения данных по моторной нейропатии по шкале NCI-CTCAE v5.0 через 1 нед (А) и через 13 нед (В) после начала введения таксанов (степень 0 – нормальный диапазон; степень 1 – слабость, выявленная при объективном осмотре; степень 2 – умеренные симптомы, влияющие на инструментальную повседневную активность – ADL* (см. прим. к табл. 2); степень 3 – тяжелые симптомы, нарушающие навыки самообслуживания – ADL** (см. прим. к табл. 2); степень 4 – жизнеугрожающее состояние)

Fig. 4. Changes in the data on motor neuropathy according to the NCI-CTCAE v5.0 1 week after (A) and 13 weeks after (B) the start of taxane administration (grade 0 – normal range; grade 1 – weakness detected during the physical examination; grade 2 – moderate symptoms that interfere with ADL* (see the note to Table 2); grade 3 – severe symptoms that interfere with self-care skills – ADL** (see the note to Table 2); grade 4 – life-threatening condition)

в нижней части диапазона – от 1-й до 2-й степени сенсорной нейропатии (степени 3–4 не было зарегистрировано), симптомы которых влияют на инструментальную повседневную деятельность. Как мы видим, наблюдается зна-

motor neuropathy were recorded only using the PNQ. Motor neuropathy scores on the NCI-CTCAE were not clinically significant ($p = 0.93585$). These results do not contradict previous studies [11, 12]. As is known, the most common sign of CIPN is the

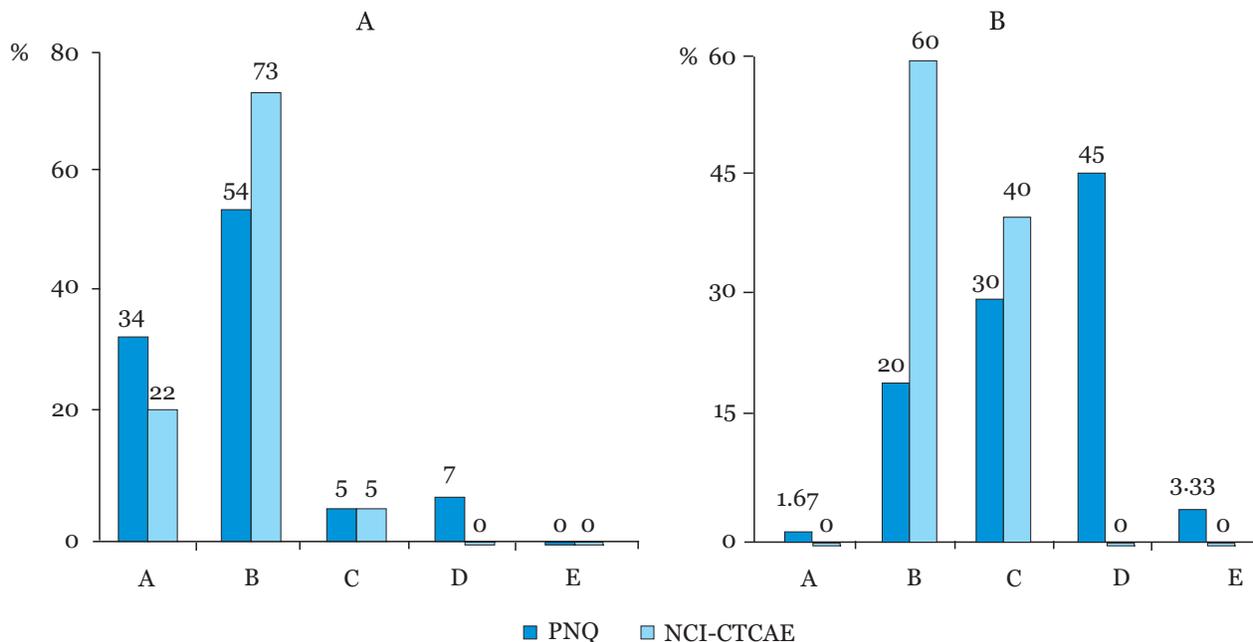


Рис. 5. Сопоставление данных по сенсорной нейропатии, полученных по опроснику PNQ и шкале NCI-CTCAE через 1 нед (А) и 13 нед (В) после начала химиотерапии

Fig. 5. Comparison of data on sensory neuropathy obtained using the PNQ and the NCI-CTCAE scale 1 week after (A) and 13 weeks after (B) the start of chemotherapy

чительное расхождение оценок тяжести симптомов и их влияния на повседневную деятельность.

При сравнении данных, полученных по опроснику PNQ и шкале NCI-CTCAE по оценке моторной нейропатии, также наблюдалось расхождение. По PNQ через 1 нед уровень В или выше составил 8.33 % суммарно, через 13 нед – 48.33 %. По шкале NCI-CTCAE через 1 нед и 13 нед – 3.33 %. Тем не менее данные, полученные по PNQ по моторной нейропатии, вызывают сомнения: мы предполагаем, что пациенты не могут дифференцировать симптомы моторной нейропатии и симптомы усталости, депрессии, кахексии, вызванные химиотерапией.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы проспективно оценивали частоту возникновения и степень тяжести ХИПН у пациенток с раком молочной железы, получавших таксаны согласно протоколу лечения. Мы наблюдали значительное увеличение частоты и тяжести сенсорной нейропатии, оцениваемой как по PNQ, так и по NCI-CTCAE с течением времени, несмотря на относительно короткий период наблюдения в 13 нед, причем оценки по PNQ дают более детальную картину сенсорной нейропатии, что позволяет идентифицировать симптомы на более ранней стадии, выявить негативные эффекты по различным видам деятельности и подобрать индивидуальные рекомендации для каждого пациента. Опросник могут использовать и неврологи, и онкологи, и даже пациенты для самодиагностики и самоконтроля нейротоксичности.

Интересно отметить, что в оценке как сенсорной, так и моторной нейропатии наблюдалось расхождение данных по опроснику PNQ и шкале NCI-CTCAE. При оценке сенсорной нейропатии пациенты преувеличивали тяжесть симптомов, что выражалось статистически в том, что при неврологическом осмотре и по шкале NCI-CTCAE не идентифицировали степень тяжести 3–4. Но сам факт возникновения нейропатии и дифференциация негативных эффектов по видам деятельности и на разных стадиях лечения более точно отражает именно опросник PNQ. Также тенденция к увеличению частоты развития и оценка тяжести моторной нейропатии были зафиксированы только на основе данных опросника PNQ. Оценки моторной нейропатии по

predominance of distal sensory neuropathy, and motor neuropathy is poorly recognized, being more mild in symptoms and much less common [13, 14]. In our study, these data were confirmed. During the physical examination and questioning, we found out that patients cannot differentiate between symptoms of motor weakness and symptoms of chemotherapy-induced fatigue, depression, and cachexia.

It should be clarified that when using the NCI-CTCAE, we recommend using the exact criteria for the assessment of severity, ADL* and ADL** (see the note to Table 2), critical for deciding whether to continue chemotherapy.

A prospective comprehensive approach using the Russified version of the PNQ, modified by P. Pili-penko and Yu. Dobresko, combined with an NCI-CTCAE assessment, makes it possible to assess in more detail the impact of CIPN on the patient's quality of life, helps to choose effective treatment tactics at early stages.

Using the PNQ, we have found that patients noted difficulties when walking or climbing stairs more often (28 patients out of 60). This indicates a more severe lesion of the peripheral nerves of the legs, and a less pronounced lesion of the peripheral nerves of the hands, indicating a high fall-risk in patients. Control and monitoring these patient complaints using the PNQ will help reduce the number of falls and injuries.

CONCLUSION

To date, there is no unified approach with unambiguous criteria for assessing chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Therefore, the question of effective methods of prevention and treatment of CIPN remains open. Assessment of pain by using various questionnaires, as the main symptom of CIPN, is not a sufficient criterion. It is necessary to assess the whole set of symptoms of CIPN, both positive (pain, paresthesia, and dysesthesia) and negative (loss of sensation), as well as their impact on activities of daily living.

Our research has shown in practice that a comprehensive approach using the neurological examination, the NCI-CTCAE, and the Russified PNQ at different stages of chemotherapy, is the simplest and most effective for assessing the entire complex of CIPN symptoms. The process of filling out the PNQ does not take much time and does not cause any difficulty, regardless of educational level of patients. The questionnaire should be an important additional patient-oriented tool in the arsenal of

шкале NCI-CTCAE были клинически не значимы ($p = 0.93585$). Эти результаты не противоречат ранее проведенным исследованиям [11, 12]. Как известно, наиболее частым признаком ХИПН является преобладание сенсорной дистальной нейропатии, а моторная нейропатия плохо распознается, будучи более легкой по симптоматике и гораздо менее распространенной [13, 14]. В нашем исследовании эти данные подтвердились. При осмотре и активном опросе мы выяснили, что пациенты не могут дифференцировать симптомы моторной слабости и симптомы усталости, депрессии, кахексии, вызванные химиотерапией.

Необходимо уточнить, что при использовании шкалы NCI-CTCAE мы рекомендуем использовать точные критерии степени тяжести ADL* и ADL** (см. прим. к табл. 2), критически важные для принятия решения о продолжении химиотерапии.

Перспективный комплексный подход с применением русифицированной версии опросника PNQ, в модификации П.И. Пилипенко, Ю.А. Добреско, в сочетании с оценкой по шкале NCI-CTCAE дает возможность более детально оценить влияние ХИПН на качество жизни пациента, помогает выбрать эффективную тактику лечения на ранних стадиях.

Мы обнаружили, используя опросник PNQ, что пациенты чаще отмечали затруднения при ходьбе, подъеме по лестнице (28 пациентов из 60). Это свидетельствует о более грубом поражении периферических нервов ног и менее выраженном поражении периферических нервов рук, указывает на высокий риск падений пациента. Контроль и мониторинг этих жалоб пациента с помощью опросника PNQ поможет сократить число падений и травм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день нет единого подхода, однозначных критериев оценки периферической нейропатии, вызванной химиотерапией. Поэтому и вопрос эффективных методов профилактики и лечения ХИПН остается открытым. Оценка боли по различным шкалам, в качестве основного симптома ХИПН, не является достаточным критерием. Необходимо рассматривать весь комплекс симптомов ХИПН – как положительных (боль, парестезия и дизестезия), так и отрицательных (онемение), а также их влияние на повседневную деятельность.

Проведенное нами исследование на практике показало, что комплексный подход с использова-

both oncologists and neurologists, as it allows to receive the necessary data in a timely manner to adjust the plans for chemotherapy and rehabilitation of a patient. It should be noted that the questionnaire is the most effective (and sensitive tool) in detecting symptoms of sensory neuropathy, and can be recommended to patients at the beginning of treatment for prospective self-diagnosis of neurotoxicity throughout the course of chemotherapy for self reporting.

Thus, a much more accurate and earlier determination of the symptoms and severity of CIPN is achieved with the comprehensive approach using the neurological examination, the PNQ, and the NCI-CTCAE.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

нием методов неврологического осмотра, шкалы NCI-CTCAE и русифицированного опросника PNQ на разных этапах применения химиотерапии является наиболее простым и эффективным инструментом оценки всего комплекса ХИПН. Процесс заполнения опросника PNQ не отнимает много времени и не вызывает никакой сложности независимо от образовательного уровня пациентов. Опросник должен быть важным дополнительным пациентоориентированным инструментом в арсенале и онкологов, и неврологов, так как позволяет своевременно получать необходимую информацию для корректировки планов проведения химиотерапии и реабилитации пациента. Следует отметить, что наиболее эффективно (в качестве чувствительного инструмента) использование опросника для выявления симптомов сенсорной нейропатии. Опросник можно рекомендовать пациентам в начале лечения для проведения проспективной самодиагностики нейротоксичности в течение всего хода химиотерапии с целью повышения самоконтроля.

Таким образом, значительно более точное и раннее определение симптомов и степени тяжести ХИПН достижимо с помощью комплексного подхода, с использованием формального неврологического осмотра, опросника PNQ и шкалы NCI-CTCAE.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yared J.A., Tkaczuk K.H. Update on taxane development: new analogs and new formulations // *Drug Des. Devel Ther.* 2012;6:371–384. DOI: 10.2147/DDDT.S28997.
2. Scripture C.D., Figg W.D., Sparreboom A. Peripheral neuropathy induced by paclitaxel: Recent insights and future perspectives // *Curr. Neuropharmacol.* 2006;4(2):165–172. DOI: 10.2174/157015906776359568.
3. Reyes-Gibby C.C., Morrow P.K., Buzdar A., Shete S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel // *J. Pain.* 2009;10(11):1146–1150. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.04.006.
4. Tanabe Y., Hashimoto K., Shimizu C. et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* 2013;18:132–138. DOI: 10.1007/s10147-011-0352-x.
5. Freitas-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE – version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies // *Actas Dermosifiliogr. (Engl. Ed.)*. 2021;112(1):90–92. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
6. Cavaletti G., Bogliun G., Marzorati L. et al. Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the Total Neuropathy Scale // *Neurology.* 2003;11;61(9):1297–1300. DOI: 10.1212/01.wnl.0000092015.03923.19.
7. Garcia S.F., Cella D., Clouser S.B. et al. Standardizing patient-reported outcomes assessment in cancer clinical trials: a patient-reported outcomes measurement information system initiative // *J. Clin. Oncol.* 2007;25(32):5106–5112. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2341.
8. Hausheer F.H., Schilsky R.L., Bain S., Berghorn E.J., Lieberman F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy // *Semin. Oncol.* 2006;33(1):15–49. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2005.12.010.
9. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4 (дата обращения: 02.06.2022).
10. Kerckhove N., Collin A., Condé S. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Symptomatology and epidemiology // *Bull. Cancer.* 2018;105(11):1020–1032. DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.07.009. (In French)
11. Grisold W., Cavaletti G., Windebank A.J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention // *Neuro Oncol.* 2012;14(4):iv45–54. DOI: 10.1093/neuonc/nos203.
12. Velasco R., Bruna J. Taxane-induced peripheral neurotoxicity // *Toxics.* 2015;3(2):152–169. DOI: 10.3390/toxics3020152.
13. Basch E., Iasonos A., McDonough T. et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study // *Lan-*

REFERENCES

1. Yared J.A., Tkaczuk K.H. Update on taxane development: new analogs and new formulations. *Drug Des. Devel Ther.* 2012;6:371–384. DOI: 10.2147/DDDT.S28997.
2. Scripture C.D., Figg W.D., Sparreboom A. Peripheral neuropathy induced by paclitaxel: Recent insights and future perspectives. *Curr. Neuropharmacol.* 2006;4(2):165–172. DOI: 10.2174/157015906776359568.
3. Reyes-Gibby C.C., Morrow P.K., Buzdar A., Shete S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel. *J. Pain.* 2009;10(11):1146–1150. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.04.006.
4. Tanabe Y., Hashimoto K., Shimizu C. et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2013;18:132–138. DOI: 10.1007/s10147-011-0352-x.
5. Freitas-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE – version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. *Actas Dermosifiliogr. (Engl. Ed.)*. 2021;112(1):90–92. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
6. Cavaletti G., Bogliun G., Marzorati L. et al. Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the Total Neuropathy Scale. *Neurology.* 2003;11;61(9):1297–1300. DOI: 10.1212/01.wnl.0000092015.03923.19.
7. Garcia S.F., Cella D., Clouser S.B. et al. Standardizing patient-reported outcomes assessment in cancer clinical trials: a patient-reported outcomes measurement information system initiative. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(32):5106–5112. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2341.
8. Hausheer F.H., Schilsky R.L., Bain S., Berghorn E.J., Lieberman F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin. Oncol.* 2006;33(1):15–49. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2005.12.010.
9. Breast cancer. Clinical recommendations. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4 (accessed 02.06.2022).
10. Kerckhove N., Collin A., Condé S. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Symptomatology and epidemiology. *Bull. Cancer.* 2018;105(11):1020–1032. DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.07.009. (In French)
11. Grisold W., Cavaletti G., Windebank A.J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol.* 2012;14(4):iv45–54. DOI: 10.1093/neuonc/nos203.
12. Velasco R., Bruna J. Taxane-induced peripheral neurotoxicity. *Toxics.* 2015;3(2):152–169. DOI: 10.3390/toxics3020152.
13. Basch E., Iasonos A., McDonough T. et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study.

cet Oncol. 2006;7(11):903–909. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70910-X.

14. Velikova G., Wright P., Smith A.B. et al. Self-reported quality of life of individual cancer patients: concordance of results with disease course and medical records // *J. Clin. Oncol.* 2001;19(7):2064–2073. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.7.2064.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пилипенко Павел Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической неврологии и нейрогериатрии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный научный сотрудник, руководитель лаборатории клинической и экспериментальной неврологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1076-1722.

Добреско Юлия Александровна – аспирант ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной неврологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-3555-7381.

Lancet Oncol. 2006;7(11):903–909. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70910-X.

14. Velikova G., Wright P., Smith A.B. et al. Self-reported quality of life of individual cancer patients: concordance of results with disease course and medical records. *J. Clin. Oncol.* 2001;19(7):2064–2073. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.7.2064.

ABOUT THE AUTHORS

Pavel I. Pilipenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Clinical Neurology and Neurogeriatrics, Novosibirsk State Medical University; Chief Researcher, Head, Laboratory of Clinical and Experimental Neurology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1076-1722.

Yulia A. Dobresko – Post-graduate Student, Novosibirsk State Medical University; Junior Researcher, Laboratory of Clinical and Experimental Neurology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3555-7381.

