

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Сравнительная иммуногистохимическая оценка экспрессии E-кадгерина и β -катенина при метастатическом и неметастатическом раке молочной железы неспецифического типа

Фармакоэкономическое исследование применения препарата рибоциклиб в 1-й линии терапии HER2-отрицательного гормонозависимого местно-распространенного или метастатического рака молочной железы

Брахитерапия как этап лечения больных раком шейки матки

Молекулярно-биологический профиль гиперпластических процессов эндометрия

Прогностические модели больных раком яичников

Роль исследования сторожевого узла при начальном раке шейки матки

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

2

2018 / том 14

Журнал «Опухоли женской репродуктивной системы» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2006 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO.



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОМАМОЛОГОВ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ

Семиглазов Владимир Федорович, президент Российского общества онкомаммологов (РООМ), д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделением опухолей репродуктивной системы и научным отделением опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова) Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

МАММОЛОГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Летягин Виктор Павлович, член правления РООМ, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник хирургического отделения опухолей молочных желез ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Палтуев Руслан Маликович (управляющий редактор), исполнительный директор РООМ, к.м.н., старший научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Высоцкая Ирина Викторовна, член правления РООМ, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович, член правления РООМ, д.м.н., руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РООМ

Артамонова Елена Владимировна, член правления РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Московского городского научного общества онкологов, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO), Общества специалистов по онкологической колопроктологии, Общества специалистов-онкологов по опухолям органов репродуктивной системы (Москва, Россия)

Божок Алла Александровна, ученый секретарь РООМ, д.м.н., онколог высшей квалификационной категории, пластический хирург, ведущий онкомаммолог российско-финской клиники «Скандинавия» (Санкт-Петербург, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

2
ТОМ 14
'18

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, а/я 35,
e-mail: redactor@abvpress.ru

Редактор А.В. Лукина
Корректор Т.Н. Помидуйко

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.И. Беликова, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-36991
от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Опухоли женской
репродуктивной системы»
обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.
В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)

Опухоли женской репродуктивной
системы. 2018. Том 14. № 2. 1–100.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42166

Отпечатано в типографии
ООО «Медиакопир»

Тираж 3000 экз.

www.ojrs.abvpress.ru

Бусько Екатерина Александровна, член РООМ, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент Научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург, Россия)

Владимиров Владимир Иванович, член правления РООМ, д.м.н., профессор, отличник здравоохранения РФ, заведующий дневным стационаром ГБУЗ Ставропольского края «Пятигорский онкологический диспансер», действительный член Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), председатель регионального отделения RUSSCO (Пятигорск, Россия)

Воротников Игорь Константинович, член РООМ, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением № 5 (опухолей молочных желез) НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Дашян Гарик Альбертович, член правления РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Демидов Сергей Михайлович, член правления РООМ, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий отделением онкомаммологии МАУЗ «Городская клиническая больница № 40» (Екатеринбург, Россия)

Ермошенкова Мария Владимировна, член РООМ, к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Исмагилов Артур Халитович, председатель РООМ Республики Татарстан, д.м.н., профессор кафедры онкологии и хирургии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения реконструктивной хирургии и реабилитации в онкологии Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Международной ассоциации пластических хирургов и онкологов (IAPSO) (Казань, Россия)

Криворотко Петр Владимирович, член РООМ, д.м.н., заведующий отделением опухолей молочной железы, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Кудайбергенова Асель Галимовна, член РООМ, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член Российского общества онкопатологов (РООП) (Санкт-Петербург, Россия)

Манихас Алексей Георгиевич, член правления РООМ, д.м.н., хирург-онколог, заведующий онкохирургическим (маммологическим) отделением Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской клинической онкологический диспансер», председатель Санкт-Петербургского регионального отделения РООМ (Санкт-Петербург, Россия)

Портной Сергей Михайлович, член правления РООМ, председатель Московского регионального отделения РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 8 опухолей женской репродуктивной системы НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Общества онкологов Москвы и Московской области, Европейского общества мастологов (EUSOMA) (Москва, Россия)

Семиглазова Татьяна Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, врач высшей категории (Санкт-Петербург, Россия)

Слонимская Елена Михайловна, член правления РООМ, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель отделения общей онкологии отдела клинической онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», председатель Томского регионального отделения РООМ (Томск, Россия)

Хайленко Виктор Алексеевич, член правления РООМ, д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой онкологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Хасанов Рустем Шамильевич, д.м.н., профессор, главный врач ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан» (Казань, Россия)

Поляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Борисов Василий Иванович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по химиотерапии опухолей ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

Вишневская Яна Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гладилина Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры онкологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения радиохимики отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Комов Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий хирургическим отделением диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии Централизованного клинко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Нечушкин Михаил Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением радиохимики отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Ратиани Мурман Семенович, доктор медицины, заведующий отделением онкохирургии ООО «Даугавпилсская региональная больница» (Рига, Латвия)

Соболевский Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением № 12 реконструктивной и пластической онкохирургии НИИ клинической онкологии (для взрослых больных) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, руководитель радиологического отделения отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации радиационных терапевтических онкологов, член Европейской организации радиационных онкологов (ESTRO), председатель секции лучевой терапии Московского научного общества рентгенологов и радиологов (Москва, Россия)

Тупицын Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии гемопоэза Централизованного клинко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

Кузнецов Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий гинекологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Международного общества онкогинекологов (IGCS), Российского общества гинекологов-онкологов, Московского общества онкологов, Ассоциации онкологов России (Москва, Россия)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Кедрова Анна Генриховна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», заведующая онкологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ульрих Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Беришвили Александр Ильич, д.м.н., руководитель департамента опухолей женской репродуктивной системы, университетская клиника «Центр высоких медицинских технологий» (Тбилиси, Грузия)

Берлев Игорь Викторович, д.м.н., профессор, руководитель научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Грицай Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Киселева Марина Викторовна, д.м.н., заведующая отделением новых медицинских технологий Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Козаченко Владимир Павлович, д.м.н., действительный член РАЕН, профессор гинекологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Коломиец Лариса Александровна, д.м.н., профессор, заведующая отделением гинекологии отдела клинической онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск, Россия)

Красильников Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий онкологическим отделением № 4 (гинекологическое) ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер» (Новосибирск, Россия)

Крикунова Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая отделением лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Максименко Татьяна Анатольевна, к.м.н., заведующая онкологическим отделом КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» — Алтайского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Барнаул, Россия)

Максимов Сергей Янович, д.м.н., профессор, заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Новикова Елена Григорьевна, д.м.н., профессор, лауреат Государственной премии РФ, председатель секции онкогинекологии Высшей аттестационной комиссии, главный научный сотрудник Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Сидоренко Юрий Сергеевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный изобретатель РСФСР, академик РАН, лауреат Государственной премии РФ (Ростов-на-Дону, Россия)

Урманчеева Аделя Федоровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, президент Российской ассоциации онкогинекологов (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Грицай Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Козаченко Владимир Павлович, д.м.н., действительный член РАЕН, профессор гинекологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Красильников Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий онкологическим отделением № 4 (гинекологическое) ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер» (Новосибирск, Россия)

Кузнецов Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий гинекологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Международного общества онкогинекологов (IGCS), Московского общества онкологов (Москва, Россия)

Максимов Сергей Янович, д.м.н., профессор, заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Ульрих Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

The journal is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

In 2006, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.



TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Semiglazov Vladimir F., *President of the Russian Society of Oncomammologists (RSOM), MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumors of the Reproductive System and the Scientific Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

MAMMOLOGY

EDITOR-IN-CHIEF

Letyagin Viktor P., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Chief Scientific Officer of the Surgical Department of Mammary Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Paltuev Ruslan M. (managing editor), *Executive Director of the RSOM, MD, Senior Researcher of the Scientific Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

Vysotskaya Irina V., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

EXECUTIVE SECRETARY

Zikiryakhodzhayev Aziz D., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Head of the Department of Oncology and Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery, P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

Artamonova Elena V., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Outpatient Chemotherapy (Day Hospital), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Member of the Moscow City Scientific Society of Oncologists, European Society for Medical Oncology (ESMO), Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO), Society of Oncological Coloproctology, Society of Oncologists in Cancer of Reproductive System (Moscow, Russia)*

Bozhok Alla A., *Scientific Secretary of the RSOM, MD, PhD, Oncologist of the Highest Qualification Category, Plastic Surgeon, Leading Oncomammologist of Russian – Finnish clinic "Scandinavia" (Saint Petersburg, Russia)*

FOUNDED IN 2006

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye Shosse,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to the private box 35,
24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478
or e-mail: redactor@abvpress.ru

Editor **A.V. Lukina**
Proofreader **T.N. Pomiluyko**

Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **E.A. Prokofieva**

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.I. Belikova, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information Technologies,
and Mass Media (PI No. FS 77-36991
dated 21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial
board.**

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)

Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy. 2018.
Volume 14. No 2. 1–100.

© PH "ABV-Press", 2018

Pressa Rossii catalogue index:
42166

Printed at the
Mediacolor LLC.

3,000 copies

www.ojrs.abvpress.ru

2 VOL.14
'18

Bus'ko Ekaterina A., Member of the RSOM, MD, Senior Researcher of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Scientific Clinical and Educational Center "Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine" of the Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

Vladimirov Vladimir I., Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Award for Excellence in Healthcare of Russia, Head of the Day Hospital, Pyatigorsk Oncologic Dispensary of the Stavropol Region, Member of the European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), RUSSCO, Chairman of RUSSCO Regional Branch (Pyatigorsk, Russia)

Vorotnikov Igor K., Member of the RSOM, MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department of Breast Tumors of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dashyan Garik A., Member of the RSOM Board, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Demidov Sergey M., Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Oncology, City Clinical Hospital No. 40 (Ekaterinburg, Russia)

Ermoschenkova Maria V., Member of the RSOM, PhD, Researcher of the Department of Oncology and Reconstructive and Plastic Surgery of the Breast and Skin, P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ismagilov Artur Kh., RSOM Chairman of the Republic of Tatarstan, MD, PhD, Professor of the Oncological and Surgical Department, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Reconstructive Surgery and Rehabilitation in Oncology, Privolzhsky branch of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, President of International Association of Plastic Surgeons and Oncologists (IAPSO) (Kazan', Russia)

Krivorot'ko Petr V., Member of the RSOM, MD, Head of the Department of Breast Tumors, Leading Researcher of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Kudaybergenova Asel' G., Member of the RSOM, MD, Senior Researcher of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the Russian Society of Oncopathologists (RSOP) (Saint Petersburg, Russia)

Manikhas Alexey G., Member of the RSOM Board, Chairman of the Saint Petersburg Regional Branch of RSOM, MD, PhD, Surgical Oncologist, Head of the Oncosurgical (Mammological) Department, Saint Petersburg City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg, Russia)

Portnoy Sergey M., Member of the RSOM Board, Chairman of the Moscow Regional branch of RSOM, MD, PhD, Leading Researcher of the Surgical Department of Tumors of the Female Reproductive System No. 8 of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the Society of Oncologists of Moscow and Moscow Region, European Society of Breast Cancer Specialists (Moscow, Russia)

Semiglazova Tatyana Yu., MD, Doctor of the Highest Category, Senior Researcher of the Division of Therapeutic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Slonimskaya Elena M., Member of the RSOM Board, President of Tomsk Regional Branch of RSOM, MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of General Oncology, Tomsk Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia)

Khaylenko Victor A., Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Oncology, Faculty of Improvement of Doctors' Qualifications, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Tumor Diagnosis of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Khasanov Rustem Sh., MD, PhD, Professor, Chief Physician of the Republican Clinical Oncological Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan', Russia)

Tjulandin Sergey A., MD, PhD, Professor, Deputy Director of Science, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Poddubnaya Irina V., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector of Academic Affairs and International Cooperation, Head of the Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Borisov Vasily I., MD, PhD, Professor, Honored Physician, Winner of the Government Prize of Russia, Deputy Chief Medical Officer of Cancer Chemotherapy of the Clinical Oncological Dispensary No. 1, the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Vishnevskaya Yana V., MD, Leading Researcher of the Department of Pathological Anatomy of Human Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gladilina Irina A., MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Radiosurgery of the Department of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Komov Dmitriy V., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Head of the Surgical Department for Tumor Diagnosis of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kushlinskiy Nikolay E., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry of the Centralized Clinical and Laboratory Department of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nechushkin Mikhail I., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Radiosurgery of the Department of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ratiani Murman S., MD, Head of the Department of Oncological Surgery, Daugavpils Regional Hospital (Riga, Latvia)

Sobolevskiy Vladimir A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Reconstructive and Plastic Surgery No. 12 of the Research Institute of Clinical Oncology (for adult patients), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Professor, Head of the Radiological Department of the Division of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists, Member of the European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiotherapy, Moscow Scientific Society of Radiographers and Radiologists (Moscow, Russia)

Tupitsyn Nikolay N., MD, PhD, Professor, Head of the Hematopoiesis Immunology Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

HONORARY EDITOR

Kuznetsov Viktor V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecologic Oncology of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the Moscow Society of Oncologists, International Gynecologic Cancer Society (IGCS), Russian Society of Gynecological Oncologists, Association of Russian Oncologists (Moscow, Russia)

EDITOR-IN-CHIEF

Kedrova Anna G., MD, PhD, Russian Federation Government Prize Winner, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency, Head of the Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Cares and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Ul'rikh Elena A., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD

Berishvili Aleksandr I., MD, PhD, Head of the Department of Tumors of Female Reproductive System, University Clinic "Center for High Medical Technologies" (Tbilisi, Georgia)

Berlev Igor' V., MD, PhD, Professor, Head of the Scientific Department of Oncological Gynecology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Gorbunova Vera A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Chemotherapy of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gritsay Anatoly N., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Gynecological Department of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kiseleva Marina V., MD, PhD, Head of the Department of New Medical Technologies, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Kozachenko Vladimir P., MD, PhD, Full Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of the Gynecological Department of the Research Institute of Clinical Oncology, of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kolomiets Larisa A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecologic Oncology of the Tomsk National Medical Research Center of the RAS, Tomsk Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia)

Krasil'nikov Sergey E., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Oncology (Gynecological) No. 4, Novosibirsk Regional Oncology Dispensary, Novosibirsk Region (Novosibirsk, Russia)

Krikunova Lyudmila I., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiation and Combined Treatments for Gynecological Diseases, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Centre – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Maksimenko Tat'yana A., MD, Head of the Department of Oncology, Altay Territorial Oncology Dispensary – Altai branch of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Barnaul, Russia)

Maksimov Sergei Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecology, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Medical Care in Oncology (Saint Petersburg, Russia)

Novikova Elena G., MD, PhD, Professor, Laureate of the State Prize of the Russian Federation, Chairman of the Oncogynecology Section of the State Attestation Commission, Principal Researcher of P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sidorenko Yuriy S., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Laureate of the State Prize of the Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia)

Urmancheeva Adel' F., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, President of the Russian Association of Gynecologic Oncologists (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Gritsay Anatoly N., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Gynecological Department of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kozachenko Vladimir P., MD, PhD, Full Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Professor of the Gynecological Department of the Research Institute of Clinical Oncology of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krasil'nikov Sergey E., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Oncology (Gynecological) No. 4, Novosibirsk Regional Oncology Dispensary (Novosibirsk, Russia)

Kuznetsov Viktor V., MD, PhD, Professor, Head of the Gynecological Department of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS), Moscow Society of Oncologists (Moscow, Russia)

Maksimov Sergei Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecology, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Medical Care in Oncology (Saint Petersburg, Russia)

Ul'rikh Elena A., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- М.В. Мнихович, Л.В. Кактурский, Т.В. Безуглова, К.Ю. Мидибер, К.В. Буньков, А.Г. Эрзиева*
Сравнительная иммуногистохимическая оценка экспрессии Е-кадгерина и β -катенина при метастатическом и неметастатическом раке молочной железы неспецифического типа 14
- Н.А. Авксентьев, М.В. Журавлева, Е.М. Пазухина, А.В. Снеговой, М.Ю. Фролов*
Фармакоэкономическое исследование применения препарата рибоциклиб в 1-й линии терапии HER2-отрицательного гормонозависимого местно-распространенного или метастатического рака молочной железы 21

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- К.Ф. Левченко, А.И. Баранов*
Вакуумная аспирационная биопсия: малоинвазивный метод лечения доброкачественной патологии молочных желез (обзор литературы) 36
- И.К. Воротников, В.П. Летягин, И.В. Высоцкая, В.Ю. Сельчук, Д.А. Буров, А.В. Павлов*
Хирургическое лечение рака молочной железы: от концепции «искоренения» к эстетической хирургии 42
- И.А. Королева, М.В. Копп*
Роль овариальной супрессии в терапии раннего гормоночувствительного рака молочной железы 54
- Н.А. Козьявин, Т.Ю. Семиглазова*
Профилактика и мониторинг кардиоваскулярных осложнений у больных люминальным HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы 61

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- М.В. Киселева, И.Ю. Гордон, М.Н. Лунькова, И.А. Гулидов*
Опыт применения высокоомощностной брахитерапии в лечении рака шейки матки 72
- С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, А.Г. Кедрова, А.С. Федотова, Е.А. Обухова*
Молекулярно-биологические профили гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии 76

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- С.О. Никогосян, А.З. Загаштоков, Н.Е. Левченко, М.М. Тхакохов*
Прогностические модели в диагностике рака яичников 82
- А.И. Беришвили, Т.М. Кочоян, Н.В. Левкина, О.В. Ли*
Концепция сторожевого лимфатического узла при раке шейки матки IA2–IIA стадий: клинические перспективы 90

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- А.В. Довгополь, Ю.В. Попов, Н.С. Ванке, А.Г. Кедрова, Л.М. Кагановская, А.В. Тельнова*
Яичниковая беременность на фоне использования внутриматочных спиралей (клинический случай) 96

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 100

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- M.V. Mnikhovich, L.V. Kakturskiy, T.V. Bezuglova, K.Yu. Midiber, K.V. Bun'kov, A.G. Erzieva*
Comparative immunohistochemical evaluation of E-cadherin and β -catenin expression in metastatic and non-metastatic breast cancer of non-specific type14
- N.A. Avksentyev, M.V. Zhuravleva, E.M. Pazukhina, A.V. Snegovoy, M. Yu. Frolov*
Pharmacoeconomic evaluation of ribociclib for the first-line treatment of HR-positive HER2-negative advanced breast cancer21

REVIEWS

- K.F. Levchenko, A.I. Baranov*
Vacuum-assisted aspiration biopsy: minimally invasive treatment for benign breast tumors (a literature review) ...36
- I.K. Vorotnikov, V.P. Letyagin, I.V. Vysotskaya, V.Yu. Sel'chuk, D.A. Burov, A.V. Pavlov*
Surgical treatment of breast cancer: from the concept of eradication to aesthetic surgery42
- I.A. Koroleva, M.V. Kopp*
The role of ovarian suppression in the treatment of early-stage hormone-sensitive breast cancer54
- N.A. Kozyavin, T.Yu. Semiglazova*
Prevention and monitoring of cardiovascular complications in patients with luminal HER2-negative metastatic breast cancer61

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- M.V. Kiseleva, I.Yu. Gordon, M.N. Lun'kova, I.A. Gulidov*
High dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer72
- S.A. Levakov, N.A. Sheshukova, A.G. Kedrova, A.S. Fedotova, E.A. Obukhova*
Molecular profiles of endometrial hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia76

ORIGINAL REPORTS

- S.O. Nikoghosyan, A.Z. Zagastokov, N.E. Levchenko, M.M. Thakokhov*
Malignant ovarian tumors diagnostics difficulties82
- A.I. Berishvili, T.M. Kochoyan, N.V. Levkina, O.V. Li*
The sentinel lymph node concept in IA2–IIA2 stages cervical cancer: clinical perspectives90

CLINICAL CASE

- A.V. Dovgopolyy, Yu.V. Popov, N.S. Vanke, A.G. Kedrova, L.M. Kaganovskaya, A.V. Tel'nova*
Ovarian pregnancy on the background of the use of intrauterine spirals (a clinical case)96

INFORMATION FOR AUTHORS 100

Сравнительная иммуногистохимическая оценка экспрессии Е-кадгерина и β -катенина при метастатическом и неметастатическом раке молочной железы неспецифического типа

М.В. Мнихович^{1, 2}, Л.В. Кактурский^{1, 2}, Т.В. Безуглова¹, К.Ю. Мидибер³, К.В. Буньков⁴, А.Г. Эрзиева⁵

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; Россия, 117418 Москва, ул. Цюрупы, 3;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119415 Москва, ул. Лобачевского, 42;

⁴ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»; Россия, 214018 Смоленск, проспект Гагарина, 27;

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129327 Москва, ул. Ленская, 15

Контакты: Максим Валерьевич Мнихович mnichmaxim@yandex.ru

Цель исследования — иммуногистохимический анализ особенностей экспрессии, распределения и взаимодействия белков Е-кадгерина и β -катенина в первичных опухолях молочной железы.

Материалы и методы. В исследуемую группу вошли 148 больных раком молочной железы (РМЖ), из которых 12 пациенток имели метастазы в лимфатических узлах и 45 пациенток — метастазы в печени. Экспрессию Е-кадгерина и β -катенина на клетках РМЖ определяли при помощи иммуногистохимического метода с использованием специфических антител.

Результаты. Показано, что снижение и полное отсутствие экспрессии Е-кадгерина наблюдались значительно чаще у больных РМЖ с развившимися в разные сроки метастазами в печени, чем у пациентов без метастазов (70 % случаев против 30 % случаев соответственно). Увеличение цитоплазматической иммунореактивности и ядерная транслокация β -катенина обнаружены более чем в 80 % случаев РМЖ, сопровождающегося развитием метастазов.

Выводы. Обнаруженные изменения экспрессии Е-кадгерина и β -катенина в опухолевых клетках могут рассматриваться как факторы неблагоприятного прогноза при РМЖ. Появление экспрессии β -катенина свидетельствует об активации сигнальных путей, запускаемых aberrантной экспрессией эпителиальных кадгеринов, приводящих к увеличению подвижности и инвазии опухолевых клеток.

Ключевые слова: Е-кадгерин, β -катенин, клеточная адгезия, рак молочной железы, эпителиально-мезенхимальный переход

Для цитирования: Мнихович М.В., Кактурский Л.В., Безуглова Т.В. и др. Сравнительная иммуногистохимическая оценка экспрессии Е-кадгерина и β -катенина при метастатическом и неметастатическом раке молочной железы неспецифического типа. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(2):14–20.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-14-20

Comparative immunohistochemical evaluation of E-cadherin and β -catenin expression in metastatic and non-metastatic breast cancer of non-specific type

M.V. Mnikhovich^{1, 2}, L.V. Kakturskiy^{1, 2}, T.V. Bezuglova¹, K.Yu. Midiber³, K.V. Bun'kov⁴, A.G. Erzieva⁵

¹Research Institute of Human Morphology; 3 Tsyuryupy St., Moscow, 117418, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³City Clinical Hospital No. 31, Moscow Healthcare Department; 42 Lobachevskogo St., Moscow 119415, Russia;

⁴Smolensk Regional Institute of Pathology; 27 Prospekt Gagarina, Smolensk 214018, Russia;

⁵A.K. Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 15 Lenskaya St., Moscow 129327, Russia

Objective: an immunohistochemical analysis of the features of expression, distribution and interaction of E-cadherin and β -catenin proteins in primary mammary tumors.

Materials and methods. The study group consisted of 148 relevant patients with breast cancer (BC), including patients with metastases in lymph nodes ($n = 12$) and liver ($n = 45$). E-cadherin and β -catenin expression on BC cells was determined using immunohistochemical method with specific antibodies.

Results. It was shown that the reduction and the total absence of E-cadherin expression was observed much more often in patients with BC with metastases in liver, than in patients without metastases (70 % of cases versus 30 % of cases respectively). An increase of cytoplasmic immune reactivity and a nuclear translocation of β -catenin are found in more than 80 % cases of BC with metastases.

Conclusion. The changes in the expression of E-cadherin and β -catenin in tumor cell can be considered as factors of a non-favorable prognosis of BC. The emergence of β -catenin expression indicates the activation of a signaling pathway which is triggered by the aberrant expression of epithelial cadherins leading to an increased mobility and invasion of tumor cells.

Key words: E-cadherin, β -catenin, cellular adhesion, mammary cancer, epithelial-mesenchymal transition

For citation: Mnikhovich M.V., Kakturskiy L.V., Bezuglova T.V. et al. Comparative immunohistochemical evaluation of E-cadherin and β -catenin expression in metastatic and non-metastatic breast cancer of non-specific type. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2018;14(2):14–20.

Введение

Одним из перспективных направлений оценки инвазивного и метастатического потенциала новообразований является изучение взаимодействия клеток между собой и с внеклеточным матриксом, регулируемого молекулами клеточной адгезии. К важнейшим из них относятся кадгерин и связанные с ними катенины, интегрины, адгезионные молекулы из суперсемейства иммуноглобулинов, селектины, клеточный детерминант CD 44 [1, 2]. Одними из основных элементов межклеточной адгезии как в нормальной, так и в опухолевой ткани являются молекулы кадгерина и катенинов. Особый интерес на сегодняшний день представляют кадгерин и β -катенин, поскольку, помимо влияния на адгезивные свойства клетки, он активно участвует и в других процессах, включая клеточный цикл и пролиферацию [3].

Молекулярный вес β -катенина составляет 92 кДа, его ген *CTNNB1* локализован в хромосоме 3p21. В клетке этот многофункциональный протеин присутствует в 3 формах: мембранной, цитоплазматической и ядерной. В мембране β -катенин формирует адгезивный комплекс с E-кадгерин и актиновым цитоскелетом с участием α -катенина. Известно, что β -катенин является важным компонентом типичного (канонического) Wnt-сигнального пути [4, 5]. Цитозольный пул, не связанный с E-кадгерин, очень нестабилен, и при отсутствии Wnt-сигнала происходит фосфорилирование β -катенина с участием мультимолекулярного комплекса, включающего киназу-3 β гликогенсинтазы (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β), казеин-киназу-1 α (casein kinase 1 α , CK1 α), структурный белок аксин и опухолевый супрессор APC (adenomatosis polyposis coli). Данный протеин, включенный в этот комплекс, фосфорилированный GSK-3 β и CK1 α , затем расщепляется убиквитиновыми протеосомами, но при активации Wnt-пути сигнальной трансдукции происходит ингибирование разрушения β -катенина, и он транспортируется в ядро, где в составе комплекса TCF/LEF (T-cell factor/leucocyte enhancer factor) активирует транскрипцию гена циклина D1 и супрессирует ген *CDH1* [5, 6]. Результатом этих взаимодействий становятся редукция E-кадгерин-зависимой адгезии и пролиферация клеток. Например,

при заживлении язв пролиферирующая клеточная популяция с редуцированной клеточной адгезией будет замещать разрушенный эпителий, а в опухолях — определять злокачественный фенотип. Исследования последних лет доказывают, что β -катенин играет принципиальную роль в канцерогенезе. В 80 % случаев колоректального рака нарушение экспрессии β -катенина связано с мутацией в генах *APC* [6], *CTNNB1* и *AXIN1*. Подобные мутации также обнаружены при меланоме, гепатоцеллюлярной карциноме, раке тела матки и других опухолях [5, 7–9]. Сведения о β -катенине и его участии в Wnt-сигнальном пути при раке молочной железы (РМЖ) немногочисленны и противоречивы. Некоторые авторы подтверждают взаимосвязь между снижением экспрессии β -катенина и плохим прогнозом опухоли и ее клинко-морфологическими параметрами [3, 10]. Вместе с тем в других исследованиях не было найдено взаимосвязи между данным маркером и гистологическим типом, степенью дифференцировки, метастатическим потенциалом новообразования.

В эпителиальных тканях основным белком плазматических мембран эпителиоцитов, обеспечивающим стабильную межклеточную адгезию, является гликопротеин E-кадгерин, нарушения экспрессии которого часто наблюдаются при карциномах. На протяжении многих лет E-кадгерин рассматривали в качестве опухолевого супрессора [7, 11], поскольку при иммуногистохимических исследованиях образцов различных типов карцином во многих из них наблюдалось уменьшение, а иногда и полное исчезновение окрашивания E-кадгерина.

Нарушения межклеточной адгезии характерны для большинства злокачественных опухолей эпителиального происхождения [1]. Утрата экспрессии E-кадгерина наблюдается почти в 85 % случаев долькового РМЖ [9], а резкое снижение его экспрессии — в карциномах пищевода и желудка, гепатокарциномах. Для плоскоклеточного рака головы и шеи, немелкоклеточного рака легких, рака предстательной железы, рака толстой кишки описаны сохранение экспрессии E-кадгерина в медленно растущих доброкачественных вариантах и резкое снижение — в злокачественных формах [7, 12]. Считается, что снижение или утрата

экспрессии Е-кадгерина коррелирует с инвазивностью опухоли, формированием отдаленных метастазов и неблагоприятным клиническим прогнозом [13–15]. Следствием утраты Е-кадгерина опухолевыми клетками может стать появление у них способности к инвазии. Супрессия адгезивных свойств Е-кадгерина антителами к внеклеточному домену существенным образом меняла морфологию трансформированных эпителиальных клеток в культуре, стимулировала их миграцию на субстрате, и напротив, экспрессия экзогенного Е-кадгерина в клетках трансформированных эпителиальных линий снижала их инвазивные свойства и частично восстанавливала эпителиальный фенотип [7, 11].

Е-кадгерин в эпителиальных клетках выполняет не только адгезивную функцию. Е-кадгерин, входящий в состав межклеточных адгезионных контактов, в комплексе с опухолевым супрессором NF2 (мерлином) секвестрирует рецепторы эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) на мембране и тем самым ингибирует EGFR-сигналинг. При снижении экспрессии Е-кадгерина в опухолевых клетках наблюдалась активация EGFR-сигнального пути, также активировались MAPK- и Wnt-катениновый сигналинг, инактивировался сигнальный путь Нирро, регулирующий контактное торможение пролиферации [3, 10].

Классические кадгеринины, или кадгеринины I типа (Е-, N-, P-, R-, H-, EP-кадгеринины), являются трансмембранными белками и обеспечивают межклеточную адгезию за счет образования трансдимеров 2 соседних клеток в составе межклеточных адгезионных контактов [3, 11, 12] (рис. 1).

Принято считать, что основным механизмом прогрессии злокачественных опухолей эпителиального происхождения является эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) [1, 3, 13, 15]. В ходе ЭМП эпителиальные клетки утрачивают клеточную полярность и стабильную межклеточную адгезию, начинают экспрессировать мезенхимальные маркеры (N-кадгерин, виментин), приобретают миграционную активность и способность к инвазии в соседние ткани за счет выработки матриксных металлопротеиназ [2]. Нарушение стабильной межклеточной адгезии в ходе ЭМП во многих случаях связано с угнетением экспрессии Е-кадгерина.

Эпителиальному компоненту опухоли свойственен сложный генез. Высокие адгезивные свойства, пролиферативная активность, нарушение со стороны ядерного аппарата опухолевых клеток с вовлечением тонких регуляторных механизмов контроля клеточного деления, нарушения процессов апоптоза позволяют считать опухоли высокоагрессивными, склонными к быстрому росту и рецидивированию [15, 16].

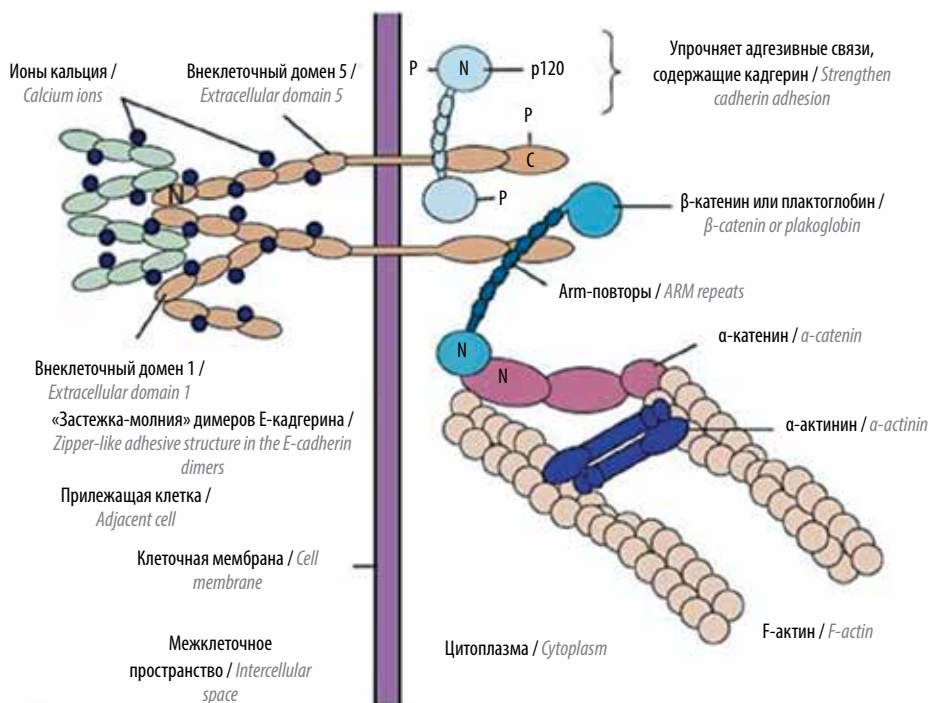


Рис. 1. Молекулярная организация межклеточного адгезионного контакта. Внеклеточный домен молекулы трансмембранного кадгерина состоит из 5 субдоменов, связывающих ионы кальция. Эктодомены EC1-2 молекул кадгерина образуют транс-димер. Цитоплазматический домен кадгерина связывается с белками адгезионной бляшки. Основные белки адгезионной бляшки p120-катенин и β-катенин непосредственно взаимодействуют с цитоплазматическим доменом кадгерина, а α-катенин связывается с β-катенином и активными филаментами

Fig. 1. Molecular structure of intercellular adhesion. The extracellular domain of the transmembrane cadherin consists of 5 subdomains that can bind calcium ions. Two cadherin ectodomains EC1 form a trans-dimer. The cytoplasmic domain of cadherins binds to the cytoplasmic plaque proteins: P120-catenin, β-catenin and α-catenin. P120-catenin and β-catenin interact directly with the cytoplasmic domain of cadherin, whereas α-catenin binds to β-catenin and active filaments

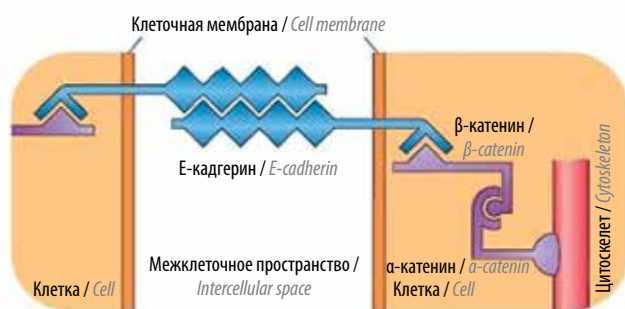


Рис. 2. Эпителиально-мезенхимальный переход

Fig. 2. Epithelial-mesenchymal transition

Как было сказано выше, межклеточную адгезию в эпителиальных тканях осуществляют трансмембранный кальцийзависимый гликопротеин Е-кадгерин и внутриклеточный белок β-катенин, и для большинства злокачественных опухолей эпителиального происхождения характерны снижение или полное отсутствие экспрессии Е-кадгерина и ядерная транслокация β-катенина. Указанные изменения сопровождаются существенным повышением инвазивной способности опухолевых клеток, сопряженной с запуском процесса ЭМП [2, 3, 15, 17] (рис. 2).

Одним из вероятных способов отследить динамику реализации ЭМП в клетках РМЖ представляется наблюдение за изменениями экспрессии ряда белковых маркеров.

Цель настоящего исследования — обоснование стратегической значимости своевременной оценки особенностей экспрессии молекул клеточной адгезии Е-кадгерина и β-катенина в клетках РМЖ для прогнозирования течения и исхода заболевания.

Материалы и методы

Исследован операционный материал от 148 пациенток с РМЖ (карцинома молочной железы неспецифического типа), из которых 12 имели метастазы в лимфатических узлах и 45 — метастазы в печени. Все пациентки находились на лечении в медицинских учреждениях г. Москвы в период с 2012 по 2017 г. Возраст больных варьировал от 40 до 80 лет, средний возраст — 60 лет.

Экспрессию Е-кадгерина, β-катенина на клетках РМЖ определяли при помощи иммуногистохимического метода с использованием специфических антител. Исследование проводили на серийных парафиновых срезах толщиной 2 мкм по стандартной методике с применением следующей панели поликлональных антител: Е-кадгерин (Dako, Lab Vision Flex), β-катенин (Dako, Lab Vision Flex). Интенсивность пероксидазной метки оценивали полуколичественным методом с учетом интенсивности окрашивания и количества антиген-положительных клеток: отрицательная (нет

реакции), слабopоложительная (<10 % окрашенных клеток), умеренная (>10 % клеток средней интенсивности окраски), выраженная (>50 % клеток высокой интенсивности окраски). При этом в подавляющем большинстве наблюдений преобладала мембранно-цитоплазматическая экспрессия Е-кадгерина.

Результаты и обсуждение

Снижение экспрессии Е-кадгерина наблюдалось у 75 % пациенток с метастазами в печень, в то время как у пациенток без метастазов подобные изменения наблюдались лишь в 30 % случаев (рис. 3, 4).

Существенные различия обнаружены и в экспрессии β-катенина: так, ядерная транслокация β-катенина

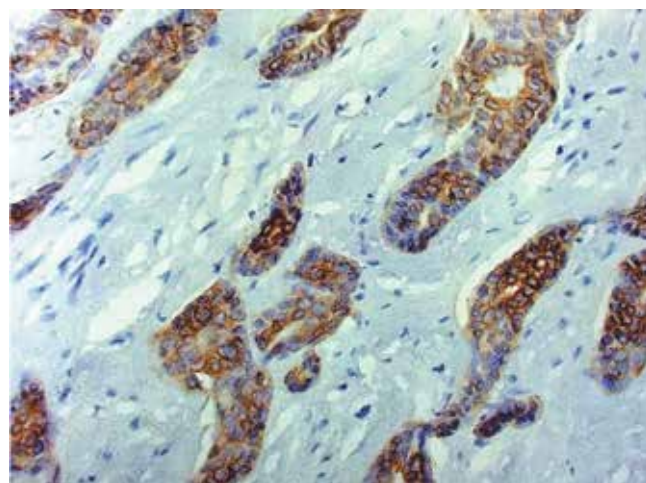


Рис. 3. Выраженная экспрессия Е-кадгерина в образце неспецифического рака молочной железы без метастазов. Иммуногистохимическая реакция, ×200

Fig. 3. Pronounced expression of E-cadherin in non-specific breast cancer without metastasis. Immunohistochemical staining, ×200

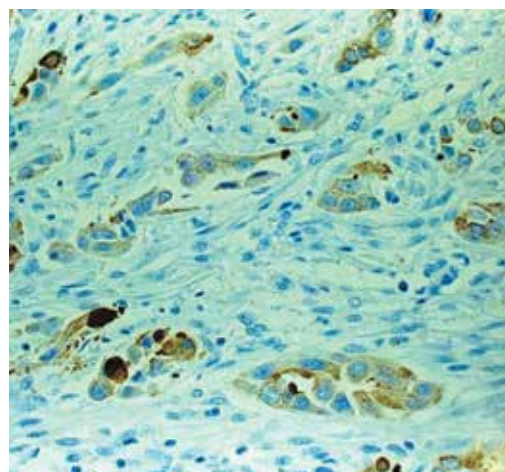


Рис. 4. Угнетение экспрессии Е-кадгерина в образце неспецифического рака молочной железы с метастазами. Иммуногистохимическая реакция, ×200

Fig. 4. Suppression of E-cadherin expression in non-specific breast cancer with metastasis. Immunohistochemical staining, ×200

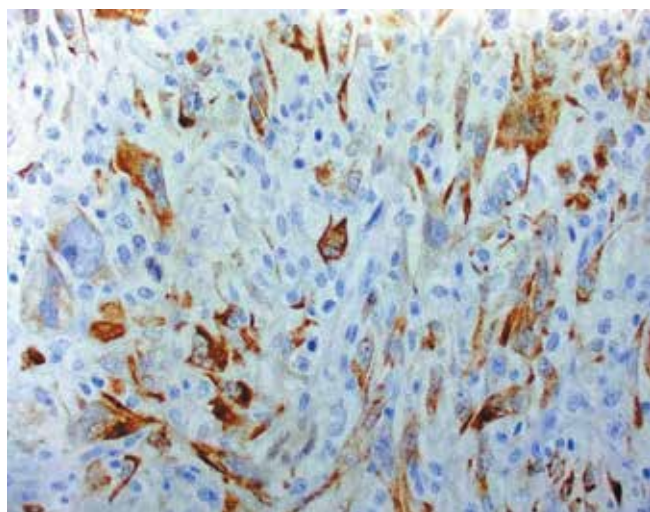


Рис. 5. Умеренная экспрессия β -катенина в образце неспецифического рака молочной железы без метастазов. Иммуногистохимическая реакция, $\times 200$

Fig. 5. Moderate expression of β -catenin in non-specific breast cancer without metastasis. Immunohistochemical staining, $\times 200$

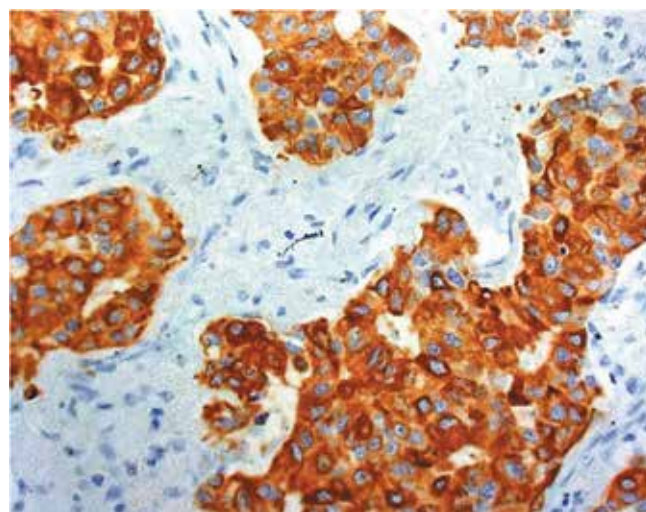


Рис. 6. Гиперэкспрессия β -катенина (цитоплазматическая экспрессия) в образце неспецифического рака молочной железы с метастазами. Иммуногистохимическая реакция, $\times 200$

Fig. 6. Overexpression of β -catenin (cytoplasmic pattern) in non-specific breast cancer with metastasis. Immunohistochemical staining, $\times 200$

и повышение иммунореактивности цитоплазмы наблюдались у 80 % пациенток с метастазами в печень и лимфатические узлы, при этом в подавляющем боль-

шинстве наблюдений преобладала мембранно-цитоплазматическая экспрессия β -катенина (рис. 5, 6).

Сводные данные по пациенткам приведены на рис. 7.

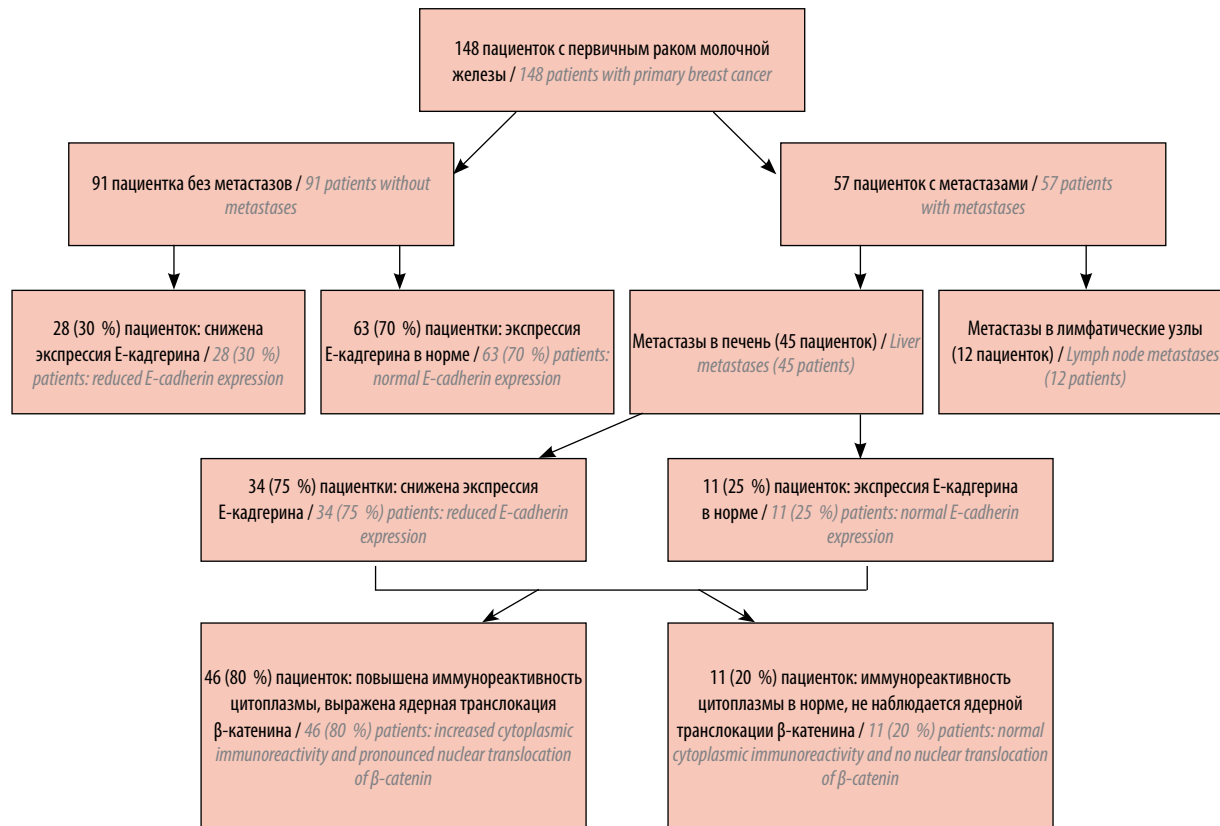


Рис. 7. Особенности экспрессии Е-кадгерина и β -катенина у пациенток с раком молочной железы неспецифического типа

Fig. 7. Expression of E-cadherin and β -catenin in patients with non-specific breast cancer

Таким образом, и в случае РМЖ снижение экспрессии Е-кадгерина и появление цитоплазматической экспрессии молекул β -катенина сопровождаются активацией ЭМП, в результате чего повышаются подвижность опухолевых клеток и их способность к инвазии. Соответственно, наблюдая вышеописанные изменения экспрессии адгезионных белков, можно оценить новообразование как высокоагрессивное, склонное к метастазированию.

Выводы

Результаты исследования показали, что снижение и полное отсутствие экспрессии Е-кадгерина наблюдались значительно чаще у больных РМЖ с развивши-

мися в разные сроки метастазами в печени, чем у пациентов без метастазов (70 % случаев против 30 % случаев соответственно). Увеличение цитоплазматической иммунореактивности и ядерная транслокация β -катенина обнаружены более чем в 80 % случаев РМЖ, сопровождающегося развитием метастазов. Эти изменения экспрессии Е-кадгерина и β -катенина в опухолевых клетках могут рассматриваться как факторы неблагоприятного прогноза при РМЖ. Появление экспрессии β -катенина свидетельствует об активации сигнальных путей, запускаемых aberrантной экспрессией эпителиальных кадгеринов, приводящих к увеличению подвижности и инвазии опухолевых клеток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мнихович М.В. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в опухолях: современное состояние проблемы. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова 2013;3:161–71. [Mnikhovich M.V. Inter-cellular and cell-extracellular matrix interactions: current concept. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Bulletin 2013;3:161–71. (In Russ.)].
2. Zasadkevich Yu.M., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Characteristics of the relation between epithelial-mesenchymal transition and proliferative activity in breast carcinomas. Eur J Cancer 2013;49(1):216.
3. Мнихович М.В., Вернигородский С.В., Буньков К.В. Эпителиально-мезенхимный переход, трансдифференциация, репрограммирование и метоплазия: современный взгляд на проблему. Морфологические ведомости 2017;25(3):14–21. [Mnikhovich M.V., Vernigorodskiy S.V., Bun'kov K.V. Epithelial-mesenchymal transition, transdifferentiation, reprogramming and metaplasia: current concept. Morfologicheskie vedomosti = Morphological Newsletter 2017;25(3):14–21. (In Russ.)].
4. Kildal W., Risberg B., Abeler V.M. et al. Beta-catenin expression, DNA ploidy and clinicopathological features in ovarian cancer: a study in 253 patients. Eur J Cancer 2005;41(8):1127–34. PMID: 15911235. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.01.022.
5. Bernard P., Fleming A., Lacombe A. et al. Wnt4 inhibits β -catenin/TCF signalling by redirecting β -catenin to the cell membrane. Biol Cell 2008;100(3):167–77. PMID: 17976036. DOI: 10.1042/BC20070072.
6. Sparks A.B., Morin P.J., Vogelstein B., Kinzler K.W. Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. Cancer Res 1998;58(6):1130–4. PMID: 9515795.
7. Berx G., Van Roy F. The E-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression. Breast Cancer Res 2001;3(5):289–93. PMID: 11597316.
8. Mayer B., Johnson J.P., Leitz F. et al. E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: down-regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. Cancer Res 1993;53(7):1690–5. PMID: 8453643.
9. Frixen U.H., Behrens J., Sachs M. et al. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. J Cell Biol 1991;113(1):173–85. PMID: 2007622.
10. Сазонов С.В., Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А. и др. Роль эпителиальных Е- и Р-кадгеринов, а также β - и p120-катенинов в функционировании молочной железы. Вестник Уральского медицинского академической науки 2015;55(4):67–70. [Sazonov S.V., Zasadkevich Yu.M., Brilliant A.A. et al. Role of epithelial E- and P-cadherins and β - and P120-catenins in the breast functioning. Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science 2015;55(4):67–70. (In Russ.)].
11. Глушанкова Н.А., Житняк И.Ю., Айолло Д.В., Рубцова С.Н. Роль Е-кадгерина в неопластической эволюции эпителиальных клеток. Успехи современной онкологии 2014;1:12–7. [Glushankova N.A., Zhitnyak I.Yu., Ayollo D.V., Rubtsova S.N. Role of E-cadherin in neoplastic evolution of epithelial cells. Uspekhi sovremennoy onkologii = Advances in Oncology 2014;1:12–7. (In Russ.)].
12. Imai T., Horiuchi A., Shiozawa T. et al. Elevated expression of E-cadherin and alpha-, beta- and gamma-catenins in metastatic lesions compared with primary epithelial ovarian carcinomas. Hum Pathol 2004;35(12):1469–76.
13. Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Особенности экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимного перехода Е-кадгерина и виментина при разных иммуногистохимических вариантах карциномы молочной железы. Уральский медицинский журнал 2014;116(2):29–32. [Zasadkevich Yu.M., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Expression of epithelial-mesenchymal transition markers E-cadherin and vimentin in different immunohistochemical variants of breast carcinoma. Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal 2014;116(2):29–32. (In Russ.)].
14. Ayollo D.V., Zhitnyak I.Y., Vasiliev J.M. et al. Rearrangements of the actin cytoskeleton and E-cadherin-based adherens junctions caused by neoplastic transformation change cell-cell interactions. PLoS One 2009;4(11):e8027. PMID: 19956566. DOI: 10.1371/journal.pone.0008027.
15. Mnikhovich M., Kaktursky L., Zagrebina V. et al. Changes in expression of membrane-associated proteins connected to epithelial-mesenchymal transition during breast cancer progression. Virchows Arch 2017;471(Suppl 1):S66.
16. Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Вторушин С.В. и др. Взаимосвязь морфологической гетерогенности инфильтрирующего протокового рака молочной железы с различными формами опухолевой прогрессии. Сибирский онкологический журнал 2007;3:58–64. [Perel'muter V.M., Zavyalova M.V., Vtorushin S.V. et al. Correlation between morphological heterogeneity of infiltrating

ductal carcinoma of the breast and various forms of tumor progression. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* = Siberian Journal of Oncology 2007;3:58–64. (In Russ.)).

17. Сазонов С.В., Конышев К.В., Казанцева Н.В. и др. Гистологические и имму-

ногистохимические проявления эпителио-мезенхимального перехода при тройном негативном раке молочной железы. *Вестник Уральской медицинской академической науки* 2016;2: 53–63. [Sazonov S.V., Konyshov K.V., Kazantseva N.V. et al. Histological and

immunohistochemical characteristics of epithelial-mesenchymal transition in triple negative breast cancer. *Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki* = Journal of Ural Medical Academic Science 2016;2:53–63. (In Russ.)).

Вклад авторов

М.В. Мнихович: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание текста рукописи;
К.В. Кактурский: научная консультация, обзор публикаций по теме статьи;
Т.В. Безуглова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
К.Ю. Мидибер: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
К.В. Буньков: научная консультация, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование рукописи;
А.Г. Эрзиева: получение данных для анализа.

Authors' contributions

M.V. Mnikhovich: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;
L.V. Kakturskiy: scientific consultation, reviewing of publications of the article's theme;
T.V. Bezuglova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
K.Yu. Midiber: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
K.V. Bun'kov: scientific consultation, reviewing of publications of the article's theme, article editing;
A.G. Erzieva: obtaining data for analysis.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Фармакоэкономическое исследование применения препарата рибоциклиб в 1-й линии терапии HER2-отрицательного гормонозависимого местно-распространенного или метастатического рака молочной железы

Н.А. Авксентьев^{1, 2}, М.В. Журавлева^{3, 4}, Е.М. Пазухина², А.В. Снеговой⁵, М.Ю. Фролов^{6, 7}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт»; Россия, 127006 Москва, Настасьинский пер., 3, стр. 2;

²ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571 Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1;

³ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»; Россия, 127051 Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁶ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

⁷МОО «Ассоциация клинических фармакологов»; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

Контакты: Николай Александрович Авксентьев na@avks.ru

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения Российской Федерации. Рибоциклиб — инновационный лекарственный препарат, ингибитор CDK4/6, показанный в 1-й линии эндокринной терапии в комбинации с ингибитором ароматазы пациенткам в постменопаузе с местно-распространенным или метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ.

Цель исследования — проведение комплексного фармакоэкономического анализа применения рибоциклиба в комбинации с ингибитором ароматазы в 1-й линии терапии пациенток в постменопаузе с местно-распространенным или метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ в условиях РФ.

Материалы и методы. В качестве терапии сравнения была использована комбинация палбоциклиба и ингибитора ароматазы, так как рибоциклиб и палбоциклиб — единственные доступные в РФ в настоящее время ингибиторы CDK4/6, обладающие схожим механизмом действия и показанные при гормонозависимом HER2-отрицательном местно-распространенном или метастатическом РМЖ. На основе данных клинических исследований и опубликованных результатов непрямого сравнения с подбором и приведением была разработана математическая модель динамики РМЖ, оценены прямые медицинские расходы, связанные с использованием рассматриваемых комбинаций препаратов, проведен анализ «влияние на бюджет» и анализ «затраты-эффективность». Средняя длительность лечения в модели составила 21,9 и 20,2 мес на рибоциклибе и палбоциклибе при 5-летнем горизонте исследования соответственно.

Результаты и заключение. Стоимость 1 мес терапии с использованием рибоциклиба (270 814,18 руб.) меньше стоимости 1 мес терапии с использованием палбоциклиба (296 517,21 руб.) на 9 %. Благодаря меньшей стоимости месяца лечения и потенциальному снижению затрат вследствие модификации принимаемой дозы расходы на терапию 1 пациентки при использовании рибоциклиба за 5 лет составляют 4 991 168 руб., что на 1 162 666 руб., или 19 %, меньше по сравнению с расходами на терапию с использованием палбоциклиба; рибоциклиб также характеризуется лучшим (меньшим) соотношением «затраты/эффективность». Таким образом, рибоциклиб признан технологией, снижающей затраты. Применение лекарственного препарата рибоциклиб у 8 162–8 270 женщин позволит сократить расходы бюджета программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 20,1 млрд руб. (21 %) за 3 года по сравнению с применением палбоциклиба.

Ключевые слова: рак молочной железы, рибоциклиб, палбоциклиб, фармакоэкономический анализ, влияние на бюджет, анализ «затраты-эффективность»

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Журавлева М.В., Пазухина Е.М. и др. Фармакоэкономическое исследование применения препарата рибоциклиб в 1-й линии терапии HER2-отрицательного гормонозависимого местно-распространенного или метастатического рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;15(2):21–35.

Pharmacoeconomic evaluation of ribociclib for the first-line treatment of HR-positive HER2-negative advanced breast cancer

N.A. Avksentyev^{1, 2}, M.V. Zhuravleva^{3, 4}, E.M. Pazukhina², A.V. Snegovoy⁵, M.Yu. Frolov^{6, 7}

¹Financial Research Institute; 3/2 Nastasyinsky Per., Moscow 127006, Russia;

²Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 82/1 Prosp. Vernadskogo, Moscow 119571, Russia;

³Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8/2 Petrovskiy Bulvar, Moscow 127051, Russia;

⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁵N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 123182, Russia;

⁶Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshykh Boytsov Square, Volgograd 400131, Russia;

⁷Association of Clinical Pharmacologists; 1 Pavshykh Boytsov Square, Volgograd 400131, Russia

Background. Breast cancer is the most common malignant tumor and accounts for the most number of cancer-related deaths among Russian women. Combination of cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitor ribociclib and aromatase inhibitor is approved for the first-line treatment of postmenopausal women with HR-positive HER2-negative advanced breast cancer.

Objective: to conduct pharmacoeconomic evaluation of using ribociclib + aromatase inhibitor for the first-line treatment of HR-positive HER2-negative advanced breast cancer from the Russian healthcare system perspective.

Materials and methods. The comparator was palbociclib + aromatase inhibitor, because ribociclib and palbociclib have similar mechanism of action and are the only available CDK4/6 inhibitors that could be used for treatment of HR-positive HER2-negative advanced breast cancer in Russia. Using clinical trials data and published results of matching adjusted indirect comparison (MAIC), we proposed Markov chain model of breast cancer progression and estimated direct medical costs associated with two considered options (first and subsequent lines of drug therapy, adverse events treatment, inpatient and outpatient care). Budget impact and cost-effectiveness analyses were conducted. Mean duration of treatment in the model was 21,9 and 20,2 months on ribociclib and palbociclib for five year time horizon respectively.

Results and conclusion. Monthly medication costs of ribociclib (270 814.18 RUB) were 9 % less than for palbociclib (296 517.21 RUB). Driven by less monthly medication costs and potential of cost reduction due to dose reduction, five-year total medical per patient costs for ribociclib were 4 991 168 RUB, which were 1 162 666 RUB or 19 % less than for palbociclib. Ribociclib also had better (lower) cost/effectiveness ratio (1 244 906 vs 1 595 867 RUB per life year). As the result, ribociclib was considered a cost-saving option. If 8 162–8 270 women receive ribociclib, public healthcare expenditures will decrease by 20.1 billion RUB (21 %) within 3 years, compared to palbociclib.

Key words: breast cancer, ribociclib, palbociclib, pharmacoeconomic evaluation, budget impact, cost-effectiveness analysis

For citation: Avksentyev N., Zhuravleva M., Pazukhina E. et al. Pharmacoeconomic evaluation of ribociclib for the first-line treatment of HR-positive HER2-negative advanced breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2018;15(2):21–35.

Введение

В 2016 г. рак молочной железы (РМЖ) занимал 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения: всего было диагностировано 68 547 случаев РМЖ, на учете состояло 642 720 тыс. пациентов, а общее число смертей, связанных с РМЖ, составило 22 248 случаев (16,3 % всех смертей от злокачественных новообразований у женщин) [1]. Современные стандарты ведения больных РМЖ предполагают комбинированное лечение: хирургическое лечение, лучевую и/или лекарственную терапию [2–4]. Появление таргетной терапии существенно улучшило прогноз пациенток с опухолями, характеризующимися гиперэкспрессией HER2, однако до недавнего времени возможности лекарственной терапии HER2-отрицательного РМЖ были существенно ограничены.

Рибоциклиб и палбоциклиб — инновационные лекарственные препараты, представляющие собой ингибиторы CDK4/6, показанные для лечения пациен-

ток в постменопаузе с местно-распространенным или метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ в 1-й линии терапии¹ [5]. Оба препарата применяются в комбинации с ингибитором ароматазы (ИА), из которых в РФ зарегистрированы летрозол, анастрозол и эксеместан [5].

Из всех рассматриваемых препаратов (рибоциклиб, палбоциклиб, летрозол, анастрозол, эксеместан) в настоящее время только анастрозол включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [6]. В силу относительно невысокой стоимости терапии ИА это не является существенным препятствием для широкого применения летрозола и эксеместана, однако доступность рибоциклиба и палбоциклиба низка, в результате чего вопрос включения данных лекарственных препаратов в перечень ЖНВЛП в настоящее время является актуальным.

Для обоснования включения рибоциклиба в перечень ЖНВЛП необходимо проведение фармакоэконо-

¹Палбоциклиб в комбинации с фулвестрантом также применяется для лечения местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ у женщин, получавших предшествующую терапию.

мического исследования его применения в условиях системы здравоохранения РФ. Механизм действия единственного включенного в перечень ЖНВЛП препарата, показанного для терапии местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ в 1-й линии терапии – анастрозола, являющегося ИА, существенно отличается от механизма действия рибоциклиба – ингибитора CDK4/6. Поэтому в качестве препарата сравнения для проведения фармакоэкономического анализа был выбран другой доступный на рынке ингибитор CDK 4/6 – палбоциклиб.

В ходе поиска научных работ, посвященных фармакоэкономической оценке сравниваемых препаратов в условиях РФ, было обнаружено только 1 исследование, в котором изучалось применение палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом в сравнении с монотерапией фулвестрантом или комбинированной терапией эверолимусом и эксеместаном в лечении гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического РМЖ во 2-й линии [7]. Исследований, посвященных фармакоэкономической оценке сравниваемых препаратов в 1-й линии терапии в РФ, обнаружено не было.

Цель настоящей работы – проведение комплексного фармакоэкономического анализа применения препаратов рибоциклиб и палбоциклиб в комбинации с ИА в 1-й линии терапии женщин в постменопаузе с местно-распространенным или метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ в условиях системы здравоохранения РФ.

Гипотеза исследования заключается в том, что применение рибоциклиба в комбинации с ИА в 1-й линии терапии гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ является ресурсосберегающей технологией по сравнению с применением комбинации палбоциклиба и ИА. Далее для целей фармакоэкономического анализа мы рассматривали только один ИА, применяемый в комбинации с рибоциклибом или палбоциклибом, – летрозол. Выбор летрозола обусловливается тем, что именно данный препарат применялся в комбинации с рибоциклибом и палбоциклибом в рассматриваемых клинических исследованиях [8–12]. При этом необходимо отметить, что на сегодняшний день нет данных, демонстрирующих преимущество одного из ИА. Кроме того, стоимость лекарственной терапии с использованием всех ИА является низкой и несопоставима с затратами на проведение терапии с использованием инновационных препаратов.

Материалы и методы

Фармакоэкономическая модель. Для проведения фармакоэкономического анализа была разработана

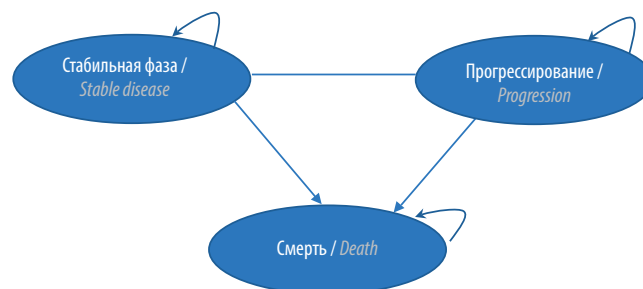


Рис. 1. Структура математической модели динамики рака молочной железы

Fig. 1. Structure of the mathematical model describing the dynamics of breast cancer

неоднородная марковская модель² динамики местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ в случае применения 2 вариантов терапии 1-й линии:

- рибоциклиб (начальная доза 600 мг/сут в течение 21 дня, далее 7 дней перерыва) + летрозол (2,5 мг/сут, непрерывно);
- палбоциклиб (начальная доза 125 мг/сут в течение 21 дня, далее 7 дней перерыва) + летрозол (2,5 мг/сут, непрерывно).

Марковская модель предусматривает 3 последовательных взаимоисключающих состояния (рис. 1):

- стабильная фаза,
- прогрессирование,
- смерть.

Период моделирования составляет 5 лет, шаг модели – 1 мес. В нулевой цикл модели все пациенты начинают лечение в состоянии «стабильная фаза». Начиная с 1-го цикла, они могут переместиться в состояние «прогрессирование», в состояние «смерть» или остаться в состоянии «стабильная фаза». В свою очередь, пациенты, попавшие в состояние «прогрессирование», могут остаться в данном состоянии или умереть, т. е. переместиться в состояние «смерть». Последнее состояние является конечным.

Вероятности перехода между состояниями модели определяются на основе данных об общей выживаемости (overall survival, OS_t) и выживаемости без прогрессирования (progression-free survival, PFS_t):

$$\text{Вероятность смерти}_t = 1 - \frac{\text{OS}_t}{\text{OS}_{t-1}},$$

$$\text{Вероятность прогрессирования}_t = \max \left[1 - \frac{\text{PFS}_t}{\text{PFS}_{t-1}} - \text{Вероятность смерти}_t; 0 \right].$$

Для оценки общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в случае применения рибоциклиба использовалась модель Вейбулла, построен-

²В неоднородной марковской модели вероятности перехода между состояниями зависят от времени.

ная на основе данных клинического исследования MONALEESA-2. Промежуточные результаты этого исследования описаны в работах [8–10]; для расчетов мы использовали более свежие данные указанного исследования по состоянию на январь 2017 г. [11].

Для варианта терапии с использованием палбоциклиба расчетные значения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования на фоне рибоциклиба корректировались на отношение угроз смерти, и прогрессирования или смерти при применении рибоциклиба по сравнению с палбоциклибом:

$$X_{\text{palbo}, i} = (X_{\text{ribo}, i})^{1/\text{HR}},$$

где $X_{i, i}$ — общая выживаемость или выживаемость без прогрессирования в случае выбора варианта терапии i , HR — отношение угроз применения рибоциклиба против применения палбоциклиба по критериям общей выживаемости или выживаемости без прогрессирования.

Отношение угроз при применении рибоциклиба по сравнению с палбоциклибом по обоим критериям было рассчитано в ходе скорректированного непрямого сравнения, проведенного на основе исследований MONALEESA-2, PALOMA-1 и PALOMA-2 [12]. Результаты непрямого сравнения сведены в табл. 1.

Результатом моделирования являлось распределение пациентов по состояниям модели во времени, а также рассчитанное на его основе число прожитых человеко-лет.

Учитываемые затраты. Мы учитывали следующие виды затрат:

- расходы на лекарственную терапию 1-й линии (с использованием рибоциклиба в комбинации с летрозолом или палбоциклиба в комбинации с летрозолом);
- расходы на лечение нежелательных явлений (НЯ) III–IV степени, возникающих на фоне терапии рибоциклибом или палбоциклибом;
- расходы на различные варианты лекарственной терапии 2-й и 3-й линии;
- прочие расходы на ведение пациентов (применение бисфосфонатов с целью профилактики потери минеральной плотности костной ткани, хирургическое лечение, лучевая терапия, амбулаторные посещения онколога с целью мониторинга лечения).

Дисконтирование всех затрат осуществлялось по ставке 5 % годовых.

При учете расходов на лекарственную терапию рибоциклибом и летрозолом предполагалось, что все пациенты приступают к терапии в нулевой цикл модели. Вероятность отмены терапии в каждый последующий цикл модели оценивалась при помощи экспоненциальной модели, построенной на данных о фактической длительности терапии в исследовании MONALEESA-2 (данные о длительности терапии в исследовании были предоставлены компанией «Новартис»). Для моделирования длительности терапии с использованием палбоциклиба предполагалось, что отношение угроз отмены терапии совпадает с отношением угроз прогрессирования или смерти при использовании сравниваемых вариантов лечения.

Для расчетов было сделано предположение, что в 1 мес ровно 30 дней, следовательно, за месяц

Таблица 1. Результаты скорректированного непрямого сравнения рибоциклиба и летрозолом против палбоциклиба и летрозолом, отношение угроз (95 % доверительный интервал) [12]

Table 1. Results of matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of ribociclib + letrozole vs palbociclib + letrozole, hazard ratio (95 % confidence interval) [12]

Критерий Criterion	Рибоциклиб + летрозол vs плацебо + летрозол (по результатам РКИ MONALEESA-2) Ribociclib + letrozole vs placebo + letrozole (MONALEESA-2 RCT)	Палбоциклиб + летрозол vs плацебо + летрозол (по результатам РКИ PALOMA-1 и метаанализа РКИ PALOMA-1 и PALOMA-2) Palbociclib + letrozole vs placebo + letrozole (PALOMA-1 RCT and metaanalysis of PALOMA-1 and PALOMA-2 RCTs)	Рибоциклиб + летрозол vs палбоциклиб + летрозол (результаты скорректированного непрямого сравнения) Ribociclib + letrozole vs palbociclib + letrozole (results of matching-adjusted indirect comparison (MAIC))
Общая выживаемость* Overall survival*	0,746 (0,517–1,078)	0,813 (0,492–0,345)	0,839 (0,440–1,598)
Выживаемость без прогрессирования** Progression-free survival**	0,568 (0,457–0,704)	0,55 (0,45–0,69)	0,904 (0,644–1,268)

Примечание. РКИ — рандомизированное клиническое исследование. *Для расчетов использовались данные исследования MONALEESA-2 (рибоциклиб) по состоянию на январь 2017 г. [11] и данные исследования PALOMA-1 (палбоциклиб) [13]. **Расчеты основаны на данных исследования MONALEESA-2 (рибоциклиб) по состоянию на январь 2017 г. [11] и метаанализа исследований PALOMA-1 [13] и PALOMA-2 (палбоциклиб) [14].

Note. RCT — randomized clinical trial. *Calculations were based on the results from the MONALEESA-2 trial (ribociclib) as of January 2017 [11] and the PALOMA-1 trial (palbociclib) [13]. **Calculations were based on the results from the MONALEESA-2 trial (ribociclib) as of January 2017 [11] and metaanalysis of the PALOMA-1 [13] and PALOMA-2 (palbociclib) trials [14].

Таблица 2. Цены на лекарственную терапию 1-й линии (с НДС и торговыми надбавками)

Table 2. Prices for first-line therapy (including VAT and trade surcharges)

Лекарственный препарат Drug	Единица Unit	Объем закупок, руб. Procurement volume, RUB	Объем закупок, ед. Procurement volume, units	Цена, руб/ед Price, RUB/unit
Рибоциклиб (Кискали) Ribociclib (kiscali)	1 уп., таблетки 200 мг № 63 1 pack (200 mg × 63 tablets)	—	—	246 453,53
Палбоциклиб (Ибранса) Palbociclib (ibrance)	1 уп., капсулы 125 мг № 21 1 pack (125 mg × 21 capsules)	116 066 253	430	269 921,52
Летрозол Letrozole	1 мг 1 mg	41 584 709	3 508 750	11,85

Примечание. Источник информации: государственные закупки лекарственных средств за 2017 г. (данные информационно-аналитической системы «Закупки», предоставлены компанией «Новартис»), кроме рибоциклиба (расчет на основе данных производителя). НДС — налог на добавленную стоимость.

Note. Source of information: public procurement of medicines for 2017 (data from the information and analytical system «Procurement» was provided by the «Novartis» company), except for ribociclib (calculations were based on the data from manufacturer). VAT — value-added tax.

пациенты успевают полностью пройти 1 цикл 28-дневной терапии с использованием рибоциклиба или палбоциклиба и приступить ко 2-му циклу, из которого на первые 30 дней терапии приходятся только 2 дня приема лекарственного средства. Соответственно, за 1 мес общее число дней приема рибоциклиба или палбоциклиба составляет $21 + 2 = 23$.

Цена лекарственного препарата рибоциклиб была предоставлена производителем и составляет 246 453,53 руб. за упаковку препарата, содержащего 63 таблетки по 200 мг, с учетом НДС (10 %) и средней предельной оптовой торговой надбавки в субъектах РФ по состоянию на IV квартал 2017 г. (12,1 %) [15].

Цены на палбоциклиб и летрозол соответствуют данным состоявшихся государственных закупок лекарственных препаратов в России в 2017 г. (табл. 2) и не требуют коррекции на НДС и торговую надбавку. При этом цена палбоциклиба определялась в предположении, что стоимость упаковки данного лекарственного препарата (капсулы 125, 100 или 75 мг № 21) не зависит от количества содержащегося в ней активного вещества и равна стоимости упаковки, содержащей 21 капсулу по 125 мг. Данное предположение является обоснованным, так как в исследовании [7], в котором проводился фармакоэкономический анализ применения палбоциклиба во 2-й линии терапии метастатического РМЖ в условиях РФ, было указано, что цена упаковки палбоциклиба одинакова для всех форм выпуска (капсулы по 125, 100 и 75 мг № 21).

В варианте с использованием рибоциклиба мы также учитывали возможное снижение режима дозирования данного лекарственного препарата. Согласно инструкции, для коррекции тяжелых или непереносимых НЯ может потребоваться временная отмена, уменьшение дозы или полная отмена препарата. Начальная доза препарата составляет 600 мг/сут, 1-е снижение дозы — 400 мг/сут, 2-е снижение дозы —

200 мг/сут. Если требуется дальнейшее снижение дозы ниже 200 мг/сут, следует отменить препарат [5].

Для учета возможности изменения дозы рибоциклиба мы использовали данные об относительной интенсивности дозы при использовании рибоциклиба в период t , рассчитанной на основе данных о распределении пациентов по режимам дозирования 600, 400 и 200 мг/сут в исследовании MONALEESA-2 (данные предоставлены компанией «Новартис»), которая составила от 98 % в 1-й месяц после начала лечения до 76 % в 16-й и последующие месяцы. При этом предполагается, что расходы на лекарственную терапию пациентов, которые принимают уменьшенную дозу рибоциклиба, снижаются пропорционально снижению дозы. Это является возможным в связи с тем, что рибоциклиб выпускается в форме таблеток по 200 мг, упаковка содержит по 21, 42 или 63 таблетки, а цена упаковки пропорциональна количеству содержащегося в ней активного вещества.

Относительная интенсивность дозирования палбоциклиба во все периоды была принята равной 100 %, так как, несмотря на возможное снижение дозы, стоимость 1 мес терапии данным лекарственным препаратом не зависит от режима дозирования: цена упаковки палбоциклиба, необходимой для проведения 1 цикла терапии, одинакова для всех форм выпуска данного препарата (21 капсула по 125, 100 или 75 мг).

В качестве 2-й и 3-й линии лекарственной терапии местно-распространенного или метастатического РМЖ предполагалось назначение эндокринной (гормональной) терапии или химиотерапии. Полный перечень учитываемых вариантов лекарственного лечения, расчет стоимости курса, а также вероятность назначения каждого варианта во 2-й и 3-й линии терапии представлены в табл. 3, на основе которой были рассчитаны средние затраты на проведение лекарственной терапии 2-й и 3-й линии: 392 168 и 261 610 руб/

Таблица 3. Данные для оценки средней стоимости лекарственной терапии 2-й и 3-й линии в расчете на 1 пациента

Table 3. Data for estimating the average cost of second- and third-line therapy per patient

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Длительность курса, мес Treatment course duration, months	Стоимость курса, руб. Costs per treatment course, RUB	Доля пациентов, получающих данный вариант терапии во 2-й линии, % Proportion of patients receiving this drug/combination as a second-line treatment, %	Доля пациентов, получающих данный вариант терапии в 3-й линии, % Proportion of patients receiving this drug/combination as a third-line treatment, %
Эверолимус + эксеместан Everolimus + exemestane	4	1 109 423	23,3	5,3
Фулвестрант Fulvestrant	5	250 554	35,0	4,7
Тамоксифен Tamoxifen	3	357	11,7	0
Капецитабин Capecitabine	5	60 262	7,5	24,0
Доцетаксел Docetaxel	5	311 788	6,3	4,0
Эрибулин Eribulin	3	668 413	1,3	16,0
Гемцитабин Gemcitabine	4	110 706	2,5	16,0
Паклитаксел Paclitaxel	5	84 026	6,3	4,0
Паклитаксел + гемцитабин Paclitaxel + gemcitabine	5	222 408	1,3	16,0

Примечание. Расчет стоимости курса лечения осуществлялся исходя из стандартных режимов применения (согласно инструкциям), средней длительности курса лечения, а также средневзвешенных цен состоявшихся государственных закупок лекарственных препаратов в 2017 г. в соответствии с данными информационно-аналитической системы «Закупки». Длительность курса лечения и вероятность назначения каждого варианта во 2-й и 3-й линиях терапии оценивалась в ходе опроса практикующих врачей-онкологов.

Note. Calculation of costs per treatment course was based on standard treatment regimens (according to medication package inserts), average duration of treatment, and weighted average prices stated in the public procurement of medicines for 2017 in accordance with data from the information and analytical system «Procurement». The duration of treatment and the probability of second- and third-line therapy were evaluated by interviewing practicing oncologists.

чел соответственно. Сумма расходов на терапию 2-й и 3-й линии (653 778 руб/чел) была разделена на ожидаемую продолжительность жизни пациентов, у которых было установлено прогрессирование заболевания на фоне терапии 1-й линии: 20,5 мес [16]. В итоге стоимость терапии 2-й и 3-й линии составила 31 892 руб./мес. Для целей учета затрат в модели данное значение каждый месяц начислялось на всех пациентов, находящихся в состоянии «прогрессирование».

Для целей учета затрат рассматривались наиболее часто встречающиеся НЯ III–IV степени, возникающие на фоне терапии рибоциклибом или палбоциклибом, которые требуют госпитализации и/или существенно снижают качество жизни больного: диарея, утомляемость, инфекции, тошнота, фебрильная нейтропения, тромбоэмболия легочной артерии и рвота. Частота возникновения рассматриваемых НЯ была взята из исследований MONALEESA-2 (рибоциклиб)

[8], PALOMA-1 и PALOMA-2 (палбоциклиб) [13, 14], при этом для палбоциклиба частота развития НЯ была рассчитана как отношение суммы числа случаев соответствующего НЯ в исследованиях PALOMA-1 и PALOMA-2 к сумме числа пациентов, получавших палбоциклиб + летрозол в данных исследованиях ($83 + 444 = 527$ чел.)

Мы учитывали расходы на амбулаторные обращения пациентов, а также на госпитализацию в дневной и круглосуточный стационар по поводу НЯ. Распределение пациентов по условиям оказания помощи при лечении НЯ оценивалось экспертным методом. Стоимость 1 амбулаторного обращения была принята равной среднему финансовому нормативу затрат на 1 амбулаторное обращение по поводу заболевания за счет средств обязательного медицинского страхования в 2018 г.: 1 267,7 руб. [17]. Стоимость оказания помощи в стационарных условиях определялась

в соответствии с Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования на 2018 г. [18], при этом в качестве базовой ставки госпитализации в дневной и круглосуточный стационар были использованы значения, равные 13 158 и 26 920 руб. соответственно. Указанные значения были рассчитаны как 90 % от среднего норматива затрат на 1 случай госпитализации, предусмотренного в Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 г.

Результаты оценки стоимости лечения НЯ у 1 пациента, а также средняя стоимость лечения НЯ в месяц представлены в табл. 4. При этом для расчета месячной стоимости лечения НЯ мы разделили вычисленную нами общую стоимость лечения НЯ на медиану длительности терапии в исследованиях MONALEESA-2 [8] (13 мес) и средневзвешенную по числу пациентов медиану длительности терапии в исследованиях PALOMA-1 [13] и PALOMA-2 [14] (24 мес). Для целей учета затрат в модели данное

значение каждый месяц начислялось на всех пациентов, находящихся в состоянии «стабильная фаза».

Наконец, в модели учитываются следующие виды дополнительных расходов на ведение пациентов:

- применение бисфосфонатов с целью профилактики потери минеральной плотности костной ткани;
- хирургическое лечение (мастэктомия) при стабилизации заболевания при отсутствии висцеральных метастазов;
- лучевая терапия;
- амбулаторные визиты к онкологу с целью мониторинга лечения.

Профилактика потери минеральной плотности костной ткани в модели осуществляется с использованием золедроновой кислоты в режиме применения 4 мг 1 раз в 6 мес. Частота назначения такой терапии была оценена экспертным методом и составила 30 % для всех пациентов, пребывающих в состояниях «стабильная фаза» и «прогрессирование». Цена на золедроновую кислоту в модели составляет 818,99 руб./мг, что соответствует средневзвешенному

Таблица 4. Стоимость лечения нежелательных явлений в расчете на 1 пациента, а также на 1 мес терапии

Table 4. Costs of managing adverse events per patient and per month

Нежелательные явления III–IV степени Grade III–IV adverse event	Рибоциклиз + летрозол Ribociclib + letrozole		Палбоциклиз + летрозол Palbociclib + letrozole	
	Стоимость лечения в расчете на 1 пациен- та, руб. Treatment costs per patient, RUB	Стоимость лечения в расчете на 1 мес лечения, руб. Treatment costs per month, RUB	Стоимость лечения в расчете на 1 пациента, руб. Treatment costs per patient, RUB	Стоимость лечения в расчете на 1 мес лечения, руб. Treatment costs per month, RUB
Диарея Diarrhea	23,93	1,84	34,13	1,42
Утомляемость Fatigue	38,03	2,93	28,87	1,20
Инфекции* Infections*	308,80	23,75	83,88	3,49
Тошнота Nausea	30,36	2,34	7,22	0,30
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	1 180,76	90,83	1 197,34	49,81
Тромбоэмболия ветвей легочной артерии Pulmonary artery thromboembolism	828,54	63,73	525,11	21,84
Рвота Vomiting	120,58	9,28	12,74	0,53
Всего Total	2 531,02	194,69	1 889,27	78,59

Примечание. Источник данных: расчеты авторов. *В исследовании MONALEESA-2 к инфекциям преимущественно относились инфекции мочевыводящих путей и легочные инфекции; в публикациях по исследованиям PALOMA-1 и PALOMA-2 распределение инфекций по видам не представлено.

Note. Source of information: own calculations. *Patients in the MONALEESA-2 trial primarily had urinary tract infections and pulmonary infections; in the PALOMA-1 and PALOMA-2 trials, no information on infection types was provided.

значению цен состоявшихся государственных закупок в 2017 г.

Хирургическое лечение пациентов (мастэктомия) в модели осуществляется у 5 % пациентов, начинающих терапию рибоциклибом или палбоциклибом (соответствующая частота была оценена экспертным методом). Для целей учета затрат была использована клинко-статистическая группа заболеваний № 130 круглосуточного стационара (коэффициент затратноёмкости — 2,29); расходы начислялись в 1-й период модели.

Лучевая терапия в условиях круглосуточного стационара применяется у 15 % пациентов, попадающих в состояние «стабильная фаза», и повторно — у пациентов, попадающих в состояние «прогрессирование» (частота была оценена экспертным методом). В зависимости от уровня сложности используются клинко-статистические группы № 160, 161, 162 круглосуточного стационара. Вероятности их назначения в модели составляют 9,9; 47,7 и 42,4 % соответственно.

Амбулаторные посещения осуществляются 1 раз в месяц.

Следует отметить, что качество данных, полученных экспертным методом (т. е. данных о частоте и длительности различных вариантов 2-й и 3-й линии лекарственной терапии, распределение пациентов по условиям оказания помощи для купирования НЯ, частота назначения лекарственной профилактики потери минеральной плотности костной ткани, хирургического лечения, лучевой терапии, амбулаторных посещений), является достаточно низким и может не вполне соответствовать реальной практике. Однако это не должно оказывать значительного влияния на результаты настоящего исследования, так как в структуре затрат, связанных с применением дорогостоящих лекарственных препаратов, в РФ доминируют расходы именно на лекарственную терапию, а не на медицинские услуги. Главным образом это связано с низкой стоимостью медицинских услуг в нашей стране по сравнению с западными странами.

Методика проведения фармакоэкономического анализа. В соответствии с требованиями к представлению данных о клинко-экономической эффективности препаратов, предлагаемых к включению в перечень ЖНВЛП [19], для вариантов терапии с использованием рибоциклиба с летрозолом и палбоциклиба с летрозолом были рассчитаны соотношения «затраты/эффективность» по формуле, где в качестве затрат рассматривались расходы на 1 пациента за 5 лет терапии, а в качестве показателя эффективности — среднее число лет жизни за тот же период:

$$CER_i = \frac{Cost_i^5}{LYG_i^5},$$

где CER_i — соотношение «затраты/эффективность» при применении варианта терапии i , $Cost_i^5$ — средние

расходы на 1 пациента за 5 лет при применении варианта терапии i , LYG_i^5 — среднее число прожитых человеко-лет за 5 лет при применении варианта терапии i . Выбор общей выживаемости в качестве показателя, характеризующего эффективность, объясняется тем, что она отражает конечный исход лечения.

Для расчета затрат бюджета, связанных с применением рассматриваемых комбинаций препаратов, был выбран период 2019–2021 гг., так как предполагается, что в случае включения рибоциклиба или палбоциклиба в перечень ЖНВЛП в 2018 г. пациенты станут получать один из указанных препаратов только начиная с 2019 г. Рассматриваемые сценарии являются взаимоисключающими, т. е. предполагается, что в перечень ЖНВЛП будет включен только 1 препарат: рибоциклиб или палбоциклиб, поэтому влияние на бюджет Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи оценивалось как разница между бюджетными расходами в случае включения рибоциклиба по сравнению со случаем включения палбоциклиба. При этом было сделано предположение о том, что ингибиторы CDK4/6 будут получать только пациенты с впервые выявленным местно-распространенным или метастатическим гормонозависимым РМЖ, так как в официальных статистических данных отсутствует информация о распределении состоящих на учете больных по стадиям заболевания (распределение по стадиям заболевания представлено только для впервые выявленных случаев).

Прогноз численности пациентов, которые будут получать рибоциклиб или палбоциклиб, основан на регрессионном анализе числа случаев РМЖ, выявленных на III и IV стадии в 2007–2016 гг., на 1 тыс. женского населения РФ [1]. С использованием полученного регрессионного уравнения была спрогнозирована впервые выявленная заболеваемость РМЖ на III и IV стадии в расчете на 1 000 женщин в 2019–2021 гг., которая затем была умножена на соответствующий прогноз численности женского населения РФ (средний вариант демографического прогноза Росстата от 22.12.2017). Прогноз числа выявленных случаев РМЖ III и IV стадии корректировался на долю случаев гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ (65 %), а также на коэффициент, отражающий частоту возможного применения рибоциклиба среди таких пациенток (60 %). Значение указанных поправочных коэффициентов оценивалось экспертным методом.

В итоге терапию рибоциклибом или палбоциклибом в 2019 г. смогут получить 8 162 больных, в 2020 г. — 8 217, в 2021 г. — 8 270.

Для расчета затрат бюджета в 2019 г. прогнозное число больных было умножено на прямые медицинские расходы, связанные с применением рибоциклиба или палбоциклиба в течение первых 12 мес терапии:

$$\text{Budget}_{i,t} = \text{Patients}_t \times \text{Cost}_i^1,$$

где $\text{Budget}_{i,t}$ — расходы бюджета при применении варианта терапии i в год t , Patients_t — число пациентов, начинающих терапию одним из ингибиторов CDK4/6 в году t , Cost_i^1 — прямые медицинские расходы за 1 год ведения пациента с использованием варианта терапии i .

Для определения затрат бюджета в 2020 г. учитывались как расходы на терапию новых пациентов (у которых местно-распространенный или метастатический гормонозависимый HER2-отрицательный РМЖ был выявлен в 2020 г.), так и на продолжение терапии пациентов, которые приступили к ней в 2019 г.:

$$\text{Budget}_{i,2020} = \text{Patients}_{2020} \times \frac{\text{Cost}_i^1}{1,05} + \text{Patients}_{2019} \times (\text{Cost}_i^2 - \text{Cost}_i^1),$$

где Cost_i^2 — прямые медицинские расходы за первые 2 года ведения пациента с использованием варианта терапии i , а 1-й множитель разделен на 1,05 для приведения расходов к одному периоду — 2019 г. (расходы на пациентов 2019 г. уже включают соответствующее дисконтирование). Расходы бюджета в 2021 г. определялись аналогично.

Результаты и обсуждение

Стоимость курса терапии. Согласно Правилам формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи (утв. постановле-

нием Правительства РФ от 28 августа 2014 г. № 871 [19]), одним из критериев клинико-экономической оценки лекарственных препаратов для включения в перечень ЖНВЛП является стоимость курса или годового лечения лекарственным препаратом.

При условии сохранения начального режима дозирования рибоциклиба (600 мг/сут в течение 21 дня 28-дневного цикла) стоимость 1 мес терапии данным лекарственным препаратом в комбинации с летрозолом составляет 270 814,18 руб. (табл. 5). В свою очередь, стоимость 1 мес терапии палбоциклибом в комбинации с летрозолом составляет 296 517,21 руб., что на 25 703,04 руб. больше по сравнению с вариантом с рибоциклибом. Таким образом, стоимость 1 мес терапии рибоциклибом меньше альтернативного варианта на 9 %.

Результаты моделирования динамики прогрессирования РМЖ. Согласно результатам моделирования (рис. 2) распределение пациентов по состояниям модели является достаточно близким, однако во все периоды при использовании рибоциклиба прогрессирование заболевания развивается у меньшего числа пациентов, а выживаемость пациентов выше по сравнению с использованием палбоциклиба. К концу 5-летнего периода моделирования от 85 % (рибоциклиб) до 88 % (палбоциклиб) пациентов находятся вне состояния «стабильная фаза», а живы от 49 % (палбоциклиб) до 55 % (рибоциклиб) пациентов.

В целом за 5-летний период моделирования общее число прожитых человеко-лет при использовании рибоциклиба составило 4,01 года (в том числе 2,42 года в состоянии «стабильная фаза» и 1,59 года в состоянии «прогрессирование»), а при использовании

Таблица 5. Стоимость месяца терапии с использованием рибоциклиба или палбоциклиба

Table 5. Cost of therapy with ribociclib and palbociclib per month

№	Лекарственный препарат Drug	Режим применения Treatment regimen	Стоимость упаковки, руб. Price per pack, RUB	Число упаковок на 1 мес Number of packs per month	Стоимость месячной терапии Cost of therapy per month	Итого, руб. Total, RUB
1	Рибоциклиб Ribociclib	600 мг/сут в цикле 21/7 600 mg/day (3-weeks-on/1-week-off)	246 454 (200 мг № 63) 246 454 (200 mg x 63)	23/21 = 1,1	269 925	270 814
	Летрозол Letrozole	2,5 мг ежедневно 2.5 mg/day	2 963 (2,5 мг № 100) 2,963 (2.5 mg x 100)	0,30	889	
2	Палбоциклиб Palbociclib	125 мг/сут в цикле 21/7 125 mg/day (3-weeks-on/1-week-off)	269 922 (125 мг № 21) 269 922 (125 mg x 21)	23/21 = 1,1	295 628	296 517
	Летрозол Letrozole	2,5 мг ежедневно 2.5 mg/day	2 963 (2,5 мг № 100) 2 963 (2.5 mg x 100)	0,30	889	

Примечание. Источник данных: расчеты авторов.

Note. Source of information: own calculations.

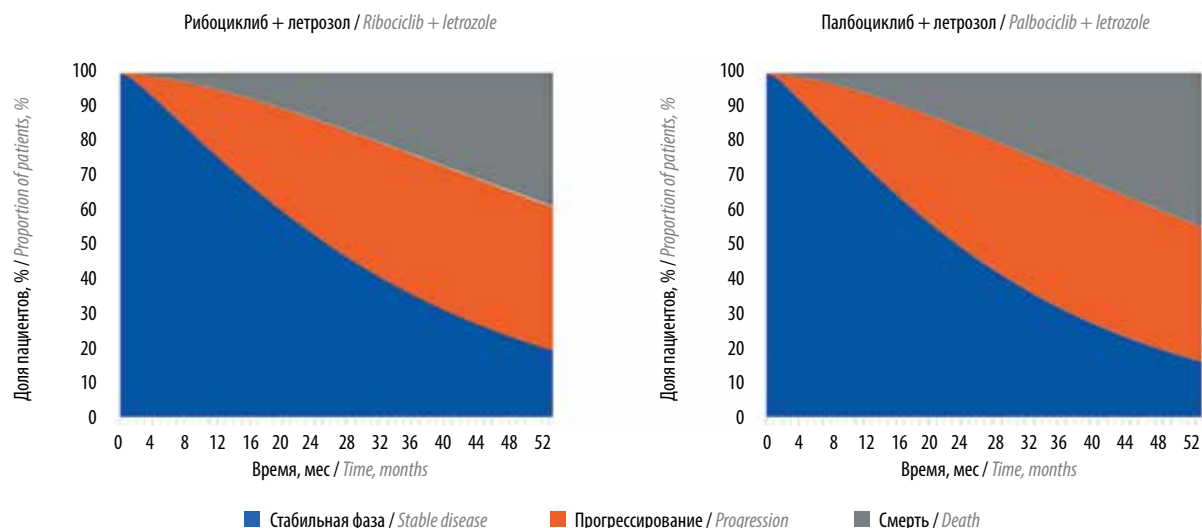


Рис. 2. Распределение пациентов по состояниям модели при использовании сравниваемых вариантов лечения

Fig. 2. Distribution of patients according to the states in the model, when using comparable treatment options

палбоциклиба — 3,86 года (в том числе 2,28 года «в стабильной фазе» и 1,58 года «в прогрессировании»).

Следует отметить, что полученные различия в эффективности объясняются использованием рассчитанных при скорректированном непрямом сравнении отношений угроз при применении рибоциклиба против применения палбоциклиба по 2 критериям: общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. В обоих случаях отношение угроз было <1 , что предполагает более высокую эффективность рибоциклиба, однако необходимо отметить, что статистически значимые различия в эффективности данных препаратов отсутствуют. Поэтому в ходе анализа чувствительности оценивалось изменение результатов фармакоэкономического анализа при изменении отношения угроз в рамках 95 % доверительных интервалов.

Оценка затрат на ведение 1 пациента. При применении рибоциклиба в 1-й линии терапии гормонозависимого HER2-отрицательного местно-распространенного или метастатического РМЖ за период 5 лет средние расходы на 1 пациента составят 4 991 168 руб., а в случае применения палбоциклиба — 6 153 834 руб. (табл. 6). Таким образом, в расчете на 1 пациента применение рибоциклиба позволяет сократить расходы на 1 162 666 рублей, или на 18,9 % по сравнению с применением палбоциклиба.

Основным источником различий в прямых медицинских расходах является стоимость лекарственной терапии 1-й линии, которая в случае применения рибоциклиба дешевле на 1 168 328 руб. в расчете на 1 пациента. В свою очередь, меньшие затраты на терапию рибоциклибом объясняются более низкой стоимостью месячного курса лечения данным препаратом по сравнению с палбоциклибом, а также возможностью экономии в случае снижения суточной дозы.

Как и ожидалось, расходы на лекарственное обеспечение доминируют в структуре затрат: в обоих вариантах они составляют около 98 % всех затрат, причем расходы на лекарственную терапию 1-й линии составляют от 88 % (вариант с рибоциклибом) до 90 % (вариант с палбоциклибом).

Анализ «затраты-эффективность». Вариант терапии с использованием рибоциклиба характеризуется лучшим соотношением «затраты/эффективность»: в расчете на 1 год сохраненной жизни терапия с использованием данного препарата стоит 1 244 906 руб/год против 1 595 867 руб/год в случае использования палбоциклиба (табл. 7). Основной эффект достигается за счет более низкой стоимости терапии с использованием рибоциклиба, так как показатели выживаемости различаются незначительно.

Влияние на бюджет. Согласно нашему прогнозу, основанному на статистических данных и экспертных оценках, в 2019–2021 гг. будет ежегодно выявлено 8162–8270 пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным местно-распространенным или метастатическим РМЖ, которым может быть показана терапия с использованием ингибиторов CDK4/6 — рибоциклиба или палбоциклиба. В случае, если в перечень ЖНВЛП будет включен рибоциклиб, бюджетные расходы на ведение представленного числа пациентов в 2019 г. составят 17,8 млрд руб. (табл. 8). В случае включения в перечень ЖНВЛП палбоциклиба расходы бюджета Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи будут выше и составят 22,3 млрд рублей. Таким образом, уже в 1 год в случае включения в перечень ЖНВЛП препарата рибоциклиб и его применения среди целевой популяции расходы государственного бюджета будут на 4,5 млрд руб. (20 %) меньше по сравнению с палбоциклибом.

Таблица 6. Средние прямые медицинские расходы на 1 пациента за 5 лет, руб/чел

Table 6. Average direct medical costs per patient per 5 years, RUB/patient

Вариант терапии/вид расходов Type of therapy/type of costs	Рибоциклиб + летрозол Ribociclib + letrozole	Палбоциклиб + летрозол Palbociclib + letrozole	Разница (рибоциклиб – палбоциклиб) Difference (ribociclib – palbociclib)
Стабильная стадия Stable disease	4 450 254	5 614 438	–1 164 185
Первая линия лекарственной терапии (рибоциклиб/палбоциклиб + летрозол) First-line therapy (ribociclib/palbociclib + letrozole)	4 414 501	5 582 829	–1 168 328
Лечение нежелательных явлений Treatment of adverse events	5192	1977	3215
Хирургическое лечение (мастэктомия) Surgical treatment (mastectomy)	3070	3070	0
Лучевая терапия Radiotherapy	11 055	11 055	0
Профилактика потери минеральной плотности костной ткани Prevention of bone mineral density loss	4368	4121	247
Мониторинг лечения (амбулаторные визиты) Treatment monitoring (outpatient visits)	12 068	11 386	682
Прогрессирование Progression	540 915	539 396	1519
Вторая и 3-я линии лекарственной терапии Second- and third-line therapy	524 572	523 012	1560
Лучевая терапия Radiotherapy	6205	6277	–71
Профилактика потери минеральной плотности костной ткани Prevention of bone mineral density loss	2694	2686	8
Мониторинг лечения (амбулаторные визиты) Treatment monitoring (outpatient visits)	7443	7421	22
Итого Total	4 991 168	6 153 834	–1 162 666

Примечание. Источник данных: расчеты авторов.

Note. Source of information: own calculations.

Таблица 7. Результаты анализа «затраты/эффективность»

Table 7. Results of cost-effectiveness analysis

Показатель Parameter	Рибоциклиб + летрозол Ribociclib + letrozole	Палбоциклиб + летрозол Palbociclib + letrozole	Разница (рибоциклиб/палбоциклиб), % Difference (ribociclib/palbociclib), %
Затраты, руб/чел Costs, RUB/patient	4 991 168	6 153 834	–19
Среднее число прожитых человеко-лет Average number of life-years gained	4,01	3,86	4
Соотношение «затраты/эффективность» Cost-effectiveness ratio	1 244 906	1 595 867	–22

Примечание. Источник данных: расчеты авторов.

Note. Source of information: own calculations.

Таблица 8. Результаты анализа влияния на бюджет, млрд руб.

Table 8. Budget impact analysis results, billion RUB

Группа пациентов Patient group	При включении рибоциклиба в перечень ЖНВЛП When including ribociclib into the VEDL			При включении палбоцикли- ба в перечень ЖНВЛП When including palbociclib into the VEDL			Влияние на бюджет (рибоциклиб—палбоциклиб) Budget impact (ribociclib—palbociclib)		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021
Новые пациенты Newly diagnosed patients	17,8	17,0	16,3	22,3	21,4	20,5	−4,5	−4,3	−4,2
Пациенты 2-го года* Second-year patients*	—	9,8	9,4	—	12,8	12,3	0	−2,9	−2,8
Пациенты 3-го года* Third-year patients*	—	—	6,2	—	—	7,6	0	0	−1,3
Всего Total	17,8	26,9	32,0	22,3	34,1	40,3	−4,5	−7,3	−8,3

Примечание. *Пациенты 2-го и 3-го года означают пациентов, приступивших к терапии ингибиторами CDK4/6 в прошлом и позапрошлом годах соответственно. Источник данных: расчеты авторов. ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

Note. *Second- and third-year patients are those started therapy with CDK4/6 inhibitors last year and the year before last respectively. Source of information: own calculations. VEDL — vital and essential drug list.

Во 2-й и 3-й годы различие в расходах между рассматриваемыми вариантами терапии увеличивается, так как к терапии дополнительно приступают новые пациенты. Так, в 2020 г. расходы бюджета в случае использования рибоциклиба составят 26,9 млрд руб. (в том числе 17 млрд руб. на терапию пациентов, приступавших к лечению рибоциклибом в 2020 г., и 9,8 млрд руб. на терапию пациентов, приступивших к лечению рибоциклибом в 2019 г.), а в случае использования палбоциклиба — 34,1 млрд руб. (в том числе 21,4 млрд руб. на терапию новых пациентов и 12,8 млрд руб. на терапию пациентов, приступивших к лечению с использованием ингибиторов CDK4/6 годом ранее). В 2021 г. расходы бюджета Программы государственных гарантий в случае использования рибоциклиба составят 32 млрд руб., а в случае использования палбоциклиба — 40,3 млрд руб.

Таким образом, включение рибоциклиба в перечень ЖНВЛП приведет к меньшим бюджетным расходам в каждый из 3 лет после начала их применения в рамках Программы государственных гарантий, а общая экономия бюджетных средств в случае использования рибоциклиба по сравнению со случаем использования палбоциклиба за 3 года составит 20,1 млрд руб., или около 21 %.

Анализ чувствительности. Для проведения анализа чувствительности полученных результатов мы оценили изменение разницы в расходах, связанных с применением рибоциклиба, по сравнению со случаем применения палбоциклиба в расчете на 1 пациента за 5 лет при колебаниях следующих параметров модели:

- изменение цены на рибоциклиб в рамках ± 20 % от базового значения;

- изменение цены на палбоциклиб в рамках ± 20 % от базового значения;
- отказ от учета экономии вследствие снижения суточной дозы рибоциклиба;
- изменение отношения угроз прогрессирования или смерти при применении рибоциклиба по сравнению с палбоциклибом в рамках 95 % доверительного интервала;
- изменение отношения угроз смерти при применении рибоциклиба по сравнению с палбоциклибом в рамках 95 % доверительного интервала.

Результаты проведенного анализа чувствительности отражены на рис. 3, из которого видно, что разница в расходах в значительной степени зависит от отношения угроз прогрессирования или смерти, цен на рибоциклиб и палбоциклиб, а также от факта учета возможной экономии в случае снижения суточной дозы рибоциклиба. Все указанные параметры напрямую влияют на стоимость лекарственной терапии рибоциклибом или палбоциклибом, так как изменяют либо цены на лекарственные препараты, либо длительность их применения, либо количество принимаемого активного вещества.

Необходимо учитывать, что при достижении нижней границы доверительного интервала для отношения угроз прогрессирования или смерти при применении рибоциклиба по сравнению с палбоциклибом (0,644) вариант терапии с использованием рибоциклиба оказывается на 49 тыс. руб. дороже варианта терапии с использованием палбоциклиба. Во всех остальных случаях вариант с использованием рибоциклиба по-прежнему дешевле варианта с палбоциклибом.

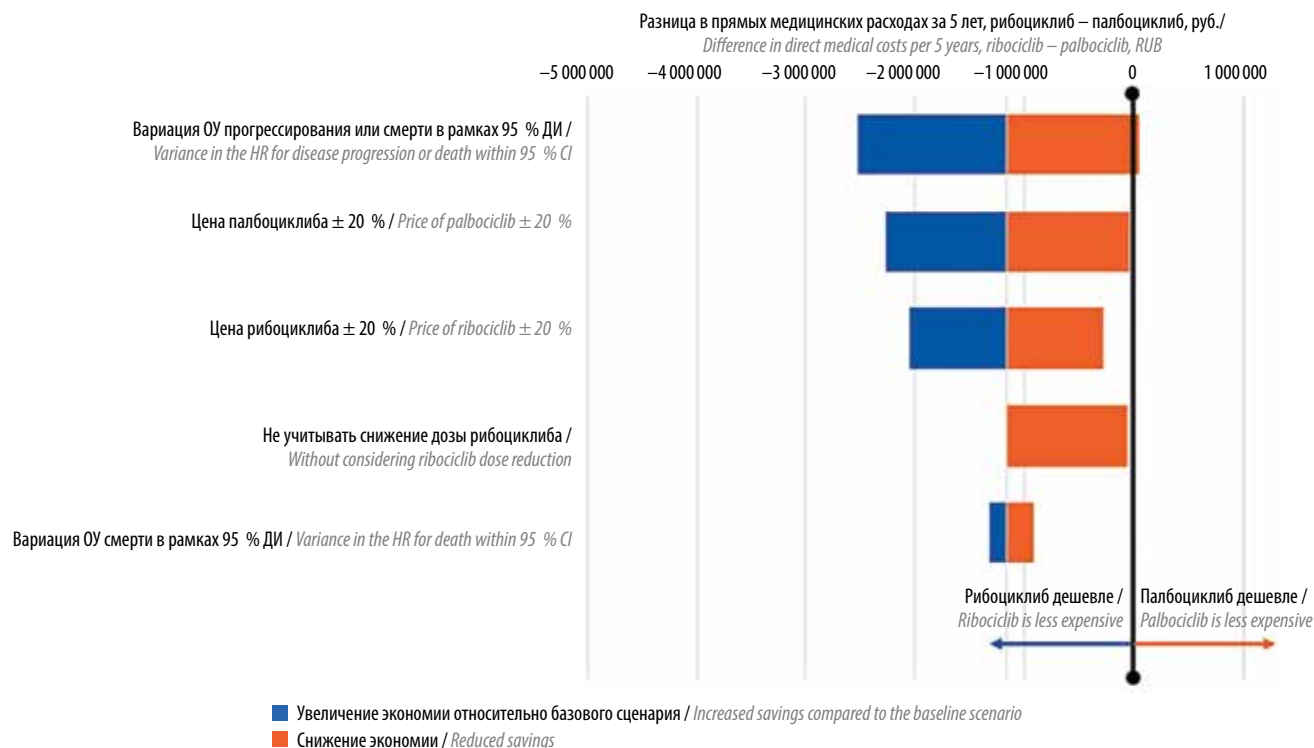


Рис. 3. Анализ чувствительности, руб. ОУ – отношение угроз, ДИ – доверительный интервал

Fig. 3. Sensitivity analysis, RUB. HR – hazard ratio, CI – confidence interval

Заключение

В исследовании был проведен фармакоэкономический анализ применения препарата рибоциклиб в комбинации с ИА у женщин в постменопаузе с местно-распространенным или метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ по сравнению с применением препарата палбоциклиб в комбинации с ИА. По итогам исследования были сделаны следующие выводы:

- средняя стоимость 1 мес терапии с использованием рибоциклиба (270 814,18 руб.) меньше стоимости 1 мес терапии с использованием палбоциклиба (296 517,21 руб.) на 9 %;
- расходы на терапию 1 пациентки в постменопаузе с местно-распространенным или метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ при использовании рибоциклиба за 5 лет составляют 4 991 168 руб., что на 1 162 666 руб., или 19 %, меньше по сравнению с расходами на терапию с использованием палбоциклиба (6 153 834 руб.) за тот же период;

- рибоциклиб характеризуется лучшим (меньшим) соотношением «затраты/эффективность» по сравнению с палбоциклибом: 1 244 906 против 1 595 867 руб./год сохраненной жизни;
- в случае, если к терапии рибоциклибом или палбоциклибом будут приступать по 8162–8270 пациентов ежегодно (прогноз числа пациентов, которые могут быть пролечены с использованием ингибиторов CDK4/6 в РФ), расходы бюджета Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи при использовании рибоциклиба составят от 17,8 млрд руб. в 1-й год до 32 млрд руб. в 3-й год; расходы на применение палбоциклиба – от 22,3 млрд руб. в 1-й год до 40,3 млрд руб. в 3-й год. Расходы бюджета в рамках Программы государственных гарантий будут на 4,5 млрд руб. (20 %) меньше по сравнению со случаем использования палбоциклиба в 1-й год после начала применения данных препаратов, на 7,3 млрд руб. меньше (21 %) – во 2-й год, на 8,3 млрд руб. меньше (20 %) – в 3-й год.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (incidence and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Клинические рекомендации Минздрава России. Рак молочной железы. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=236#/text>. [Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. Breast cancer. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=236#/text>. (In Russ.)].
3. Клинические рекомендации РООМ по лечению метастатического рака молочной железы. Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомамологов», 2014 г. Доступно по: <http://www.breastcancer-society.ru/rek/view/29>. [Clinical guidelines of the Russian Society of Oncomamologists on the treatment of metastatic breast cancer. Russian public organization “Russian Society of Oncomamologists”, 2014. Available at: <http://www.breastcancer-society.ru/rek/view/29>. (In Russ.)].
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком молочной железы. Ассоциация онкологов России, Москва, 2014 г. Доступно по: <http://oncology-association.ru/docs/recommend/may2015/24vz-rek.pdf>. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of breast cancer. Russian Association of Oncologists, Moscow, 2014. Available at: <http://oncology-association.ru/docs/recommend/may2015/24vz-rek.pdf>. (In Russ.)].
5. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. [State Register of Medicines (SRM). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. (In Russ.)].
6. Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год». [Decree of the Russian Federation Government No. 2323-r dated October 23, 2017 “On the approval of the list of vital and essential drugs for 2018”. (In Russ.)].
7. Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Использование ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 (палбоциклиб) в терапии гормон-зависимого метастатического рака молочной железы. Анализ затраты – последствия. Сибирский онкологический журнал 2017;4(16):19–25. [Plavinskiy S.L., Shabalkin P.I. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (palbociclib) in the treatment of hormone-dependent metastatic breast cancer. Cost – impact analysis. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2017;4(16):19–25. (In Russ.)].
8. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 2016;375(18):1738–48. PMID: 27717303. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709.
9. Sonke G.S., Hart L.L., Campone M. et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat 2018;167(3):659–69. PMID: 29058175. DOI: 10.1007/s10549-017-4523-y.
10. O’Shaughnessy J., Petrakova K., Sonke G.S. et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2-advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat 2018;168(1):127–34. PMID: 29164421. DOI: 10.1007/s10549-017-4518-8.
11. Hortobagyi G.N. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol 2018 Apr 27. PMID: 29718092. DOI: 10.1093/annonc/mdy155.
12. Tremblay G., Chandiwana D., Dolph M. et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib in HR+, HER2-advanced breast cancer. Cancer Manag Res 2018;10:1319–27. PMID: 29861642. DOI: 10.2147/CMAR.S163478.
13. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2015;16(1):25–35. PMID: 25524798. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
14. Finn R.S., Martin M., Ruqo H.S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med 2016;375(20):1925–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303.
15. Данные о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах российской федерации (данные за 4 квартал 2017 г.) Доступно по: <https://fas.gov.ru/documents/605937>. [Information on the maximum wholesale and retail allowances for vital and essential medicines in the regions of the Russian Federation (as of Q4 2017). Available at: <https://fas.gov.ru/documents/605937>. (In Russ.)].
16. Saad E.D., Katz A., Buyse M. Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials. J Clin Oncol 2010;28(11):1958–62. PMID: 20194852. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.5414.
17. Постановление Правительства РФ от 8 декабря 2017 г. № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». [Decree of the Russian Federation Government No. 1492 dated December 8, 2017 “On the Programme of state guarantees for free medical care for Russian citizens in 2018 and planning periods of 2019 and 2020”. (In Russ.)].
18. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации № 11–7/10/2–8080 от 21 ноября 2017 года «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». [Letter of the Ministry of Health of Russia No. 11–7/10/2–8080 dated November 21, 2017 “Methodical recommendations on options of paying for medical care using the funds of compulsory medical insurance”. (In Russ.)].
19. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 12.06.2017) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Decree of the Russian Federation Government No. 871 dated August 28, 2014 (rev. as of June 12, 2017) “On the approval of Rules for forming the lists of medicines and the minimum assortment of medicines necessary for providing medical care”. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.А. Авксентьев, М.В. Журавлева, Е.М. Пазухина, А.В. Снеговой, М.Ю. Фролов — написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

N.A. Avksentyev, M.V. Zhuravleva, E.M. Pazukhina, A.V. Snegovoy, M.Yu. Frolov — article writing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данное клинко-экономическое исследование проведено при поддержке фармацевтической компании ООО «Новартис Фарма».

Financing. The study was funded by Novartis Pharma LLC.

Статья поступила: 25.05.2018. **Принята к публикации:** 25.06.2018.

Article received: 25.05.2018. **Accepted for publication:** 25.06.2018.

Вакуумная аспирационная биопсия: малоинвазивный метод лечения доброкачественной патологии молочных желез (обзор литературы)

К.Ф. Левченко^{1, 2}, А.И. Баранов^{1, 3}

¹ООО «Гранд Медика»; Россия, 654007 Новокузнецк, Кузнецкстроевский проспект, 11;

²ГБУЗ «Новокузнецкий клинический онкологический диспансер»; Россия, 654041 Новокузнецк, ул. Кутузова, 25;

³ФГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России; Россия, 654005 Новокузнецк, проспект Строителей, 5

Контакты: Кирилл Федорович Левченко ketnpano@rambler.ru

Метод вакуумной аспирационной биопсии (ВАБ) применяется в маммологии уже на протяжении 20 лет. Это точная и безопасная процедура, чувствительность метода составляет 97 %, специфичность достигает 100 %, точность — 99 %. Основным показанием для диагностического применения ВАБ является биопсия непальпируемых, подозрительных на рак новообразований молочной железы. С 2000 г. ВАБ широко применяется с терапевтической целью как метод тотальной биопсии или резекции доброкачественных образований молочных желез (фиброаденома молочной железы, рецидивирующие кисты, внутрипротоковые и внутрикислотные разрастания) и многими авторами рассматривается как альтернатива стандартному хирургическому вмешательству. Хорошие результаты получены при использовании ВАБ в малоинвазивном лечении узловых форм мастопатии. Метод ВАБ непрерывно развивается, что говорит о прогрессе в медицинской науке и успешном внедрении в клиническую практику малоинвазивных методов лечения.

Ключевые слова: биопсия молочной железы, вакуумная аспирационная биопсия, новообразования молочной железы, фиброаденома, малоинвазивные методы лечения

Для цитирования: Левченко К.Ф., Баранов А.И. Вакуумная аспирационная биопсия: малоинвазивный метод лечения доброкачественной патологии молочных желез. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(2):36–41.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-36-41

Vacuum-assisted aspiration biopsy: minimally invasive treatment for benign breast tumors (a literature review)

K.F. Levchenko^{1, 2}, A.I. Baranov^{1, 3}

¹Grand Medica LLC; 11 Kuznetskistroevskiy prospekt, Novokuznetsk 654007, Russia;

²Novokuznetsk Clinical Oncology Dispensary; 25 Kutuzova St., Novokuznetsk 654041, Russia;

³Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education, Ministry of Health of Russia; 5 Stroiteley Prospekt, Novokuznetsk 654005, Russia

Vacuum-assisted aspiration biopsy (VAB) has been in use for over 20 years. It is an accurate and safe procedure with a sensitivity of 97 %, specificity of 100 %, and accuracy of 99 %. VAB is used for the evaluation of nonpalpable tumors suspicious for breast cancer. Since 2000, VAB is widely used as a therapeutic method for total biopsy or resection of benign breast tumors (breast fibroadenoma, recurrent cysts, and intraductal or intracyclic hyperplasia). Many authors consider VAB as an alternative to standard surgery. VAB demonstrates good results in the minimally invasive treatment of nodular mastopathy.

VAB technique is continuously being improved, which indicates the progress in medical science and successful implementation of minimally invasive treatments into clinical practice.

Key words: breast biopsy, vacuum-assisted aspiration biopsy, breast tumors, fibroadenoma, minimally invasive treatments

For citation: Levchenko K.F., Baranov A.I. Vacuum-assisted aspiration biopsy: minimally invasive treatment for benign breast tumors. A literature review. Oukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(2):36–41.

Биопсия молочной железы с использованием автоматизированного устройства под контролем рентгена (стереотаксическая биопсия) была описана еще в 1990 г. S.H. Parker и соавт. [1], а в 1993 г. была применена биопсия системой пистолет — игла

(core-биопсия) под контролем ультразвука [2]. Метод биопсии молочной железы при помощи вакуума, или вакуумной аспирационной биопсии (ВАБ), разработан и впервые представлен в 1995 г. компанией Biopsys Medical Inc. (США) в Ирвине, а после

перекуплен компанией Ethicon Endo-Surgery Inc. (США), расположенной в Цинциннати [3] и являющейся одним из подразделений компании Johnson & Johnson. ВАБ была одобрена для клинического использования в США в 1995 г. [4] и впервые применена 5 августа 1995 г. в Денвере (штат Колорадо) [3]. Первой системой ВАБ молочной железы была система Mammotome® (Ethicon Endo-Surgery Inc., США), которую сначала использовали в стереотаксических (под контролем маммографии) приложениях [5] и вскоре адаптировали для применения под контролем ультразвука [4]. Свое клиническое применение ВАБ нашла с 1996 г. [5] в США и некоторых странах Европы. В Польше ВАБ начали использовать с 1999 г. [3], в Германии — с января 2000 г. [6]. В России метод ВАБ появился лишь спустя 10 лет с момента его первоначального применения за рубежом.

В отличие от core-биопсии, ВАБ позволяет получить больший объем материала за меньшее время, тем самым повышая информативность патогистологического исследования [5, 6]. При core-биопсии опухолей молочных желез максимально возможной в использовании является игла G14, в то время как при ВАБ используются зонды (иглы) G8 и G11, обеспечивающие более эффективный забор материала, меньшее число осложнений и лучший косметический результат [7, 8]. Зонды G8, используемые для тотальной вакуумной биопсии новообразований молочных желез или их вакуумной резекции, сочетают удовлетворительную визуализацию в момент удаления и надежность гистологического диагноза по полученному материалу [3, 9, 10]. Зонды G8 чаще используют для удаления новообразований размером >12 мм [11, 12]. Зонды G11 применяют для удаления новообразований меньшего размера и для лучшего косметического эффекта [13], их использование с диагностической целью — альтернатива хирургической биопсии [14]. Полное удаление новообразований молочных желез зондом G8 достигается в 80–98 % случаев, зондом G11 — в 89–96 % [15, 16]. По данным Т. Rapaethemelis и соавт. [17], не замечено связи между полнотой иссечения фиброаденом и размером используемых игл (G8 или G11). Основным недостатком метода ВАБ является недооценка атипичной протоковой гиперплазии, лобулярной неоплазии и протоковой карциномы *in situ*, однако иссечение большего числа ядер (участков) во время ВАБ из зоны интереса снижает уровень недооценки [18, 19].

ВАБ — точная и безопасная процедура, чувствительность метода составляет 97 %, специфичность достигает 100 %, точность — 99 % [7]. Основным показанием для диагностического применения метода является биопсия непальпируемых, подозрительных на рак новообразований молочной железы, которые по классификации BI-RADS (Breast Imaging Reporting

and Data System) относятся к категории 4 или 5 [6, 20], пальпируемым подозрительным образованиям молочных желез и микрокальцинатам [21, 22]. С 2000 г. ВАБ широко применяется в удалении доброкачественных образований молочных желез и многими авторами рассматривается как альтернатива хирургическому лечению [14–16, 21, 23–26]. С терапевтической целью ВАБ применяют как метод тотальной биопсии или резекции симптоматических, не подозрительных на рак пораженных молочных желез объемом до 8 см³, таких как фиброаденома молочной железы, рецидивирующие кисты, а также в некоторых случаях внутрипротоковые и внутрикистозные разрастания [6]. F. Yao и соавт. [27] показаниями к тотальной ВАБ новообразований молочных желез считают категории 2 и 3 по классификации BI-RADS. В литературе представлены и другие показания для ВАБ, как с диагностической, так и с лечебной целью. Так, ВАБ рекомендуется применять у пациенток с низкой вероятностью регулярного контроля, пациенток, которые планируют забеременеть, беспокойных пациенток, пациенток с поражением, увеличивающимся в размерах при динамическом наблюдении, а также у пациенток, имеющих изменения, относящиеся к категориям 3 или 4 по классификации BI-RADS [11, 18, 20, 22, 28].

Размеры доброкачественных новообразований молочных желез, удаляемых посредством ВАБ, широко варьируют по данным литературы: некоторые авторы описывают пороговое значение до 1,5 см [29, 30], другие, включая российских, отмечают пороговое значение в 2–3 см [16, 27, 31–33], а некоторые показывают эффективность метода и при образованиях размером >3 см [34, 35]. Первоначальный размер образований коррелирует с частотой их рецидивов после тотальной ВАБ [36], и результат ВАБ коррелирует с размером новообразования [17]. Полное удаление патологических изменений путем ВАБ достигается в 84,9–97,0 % случаев, остаточные поражения диагностируются в 3–39 % случаев [6, 15, 17, 20, 29, 32, 36, 37]. В литературе описано сравнение 3 устройств для ВАБ — EnCore, Mammotome, Vacora, и показатели полного иссечения для этих устройств достоверно различаются ($p < 0,05$) [20]. Все это говорит о том, что результат вмешательства зависит не только от опыта врача, но и от используемого оборудования.

Частота осложнений тотальной ВАБ (вакуумной резекции) варьирует от 0 до 9 % [11, 26, 27, 29], частота образования гематом после ВАБ составляет 4,5–27,5 % [16, 27, 33, 38]. По наблюдениям E.S. Ко и соавт. [12], через неделю после проведения ВАБ частота образования гематом достигает 84 %, и их средний диаметр составляет 13,2 мм, через месяц гематомы практически во всех случаях разрешаются (это подтверждают и другие исследователи [13, 39]), в то время как после хирургического лечения гематомы могут

сохраняться в течение 8 нед и более [40]. G.C. Zografos и соавт. [41], оценивая концентрацию интерлейкинов в процессе выполнения ВАБ, выявили повышение уровня интерлейкина-6 через час после окончания процедуры, которое может указывать на последующую организацию гематомы и, соответственно, может позволить прогнозировать развитие гематомы и дальнейшую тактику. Формирование гематомы после ВАБ связывают с длительностью выполнения биопсии и объемом всасываемой во время процедуры крови, причем объем гематомы может достигать 82,6 см³ [42] и достоверно зависит от размера удаляемого новообразования [13]. Удаление поражений, расположенных ближе к соску, и одновременное удаление нескольких поражений чаще сопровождалось формированием гематом [12].

Повреждение кожи при ВАБ является крайне редким осложнением и составляет 0,7 % случаев [27]. Вазовагальные реакции (обмороки) также наблюдаются редко — в 1,9 % случаев [27]. Инфицирование после процедуры ВАБ в большинстве проведенных исследований не встречается [16, 27, 28, 43], или же его частота не превышает 6 % [44], и во всех случаях оно разрешается назначением антибиотикотерапии.

В литературе описано и такое редкое осложнение ВАБ и core-биопсии, как псевдоаневризма, которая сообщается с артериальным сосудом и возникает вследствие повреждения его стенки и последующего скопления крови в окружающих тканях [45–47]. Размер псевдоаневризм может достигать 3 см [48]. Риск данного осложнения выше у пожилых женщин, пациенток с атеросклерозом и пациенток, получающих антикоагулянтную терапию [46–48]. Псевдоаневризмы могут спонтанно тромбироваться в течение 2 дней [45, 46] или сохраняться до 6 мес, требуя хирургического лечения, эмболизации или инъекций спирта [47–49].

Кровотечения при ВАБ не встречаются [16] или встречаются редко, примерно у 7 % пациенток [39], что может стать причиной неполного удаления новообразования или выполнения стандартного хирургического вмешательства.

Большинство осложнений ВАБ разрешается в течение 2 мес после процедуры [43].

Неполное удаление патологического образования путем ВАБ впоследствии диагностируется в виде остаточных изменений (масс) в 10–38 % случаев [13, 16, 34, 50], причем размер зонда (иглы), используемого для ВАБ, не влияет на наличие остаточных изменений и их частоту, однако случаи с остаточными поражениями имеют место при удалении образований размером >1 см [12, 13]. Удаление образований большого размера или расположенных вблизи соска, удаление сразу нескольких очагов чаще сопровождалось наличием остаточных изменений [12]. По данным E. Baez

и соавт. [22], удаление образований объемом до 1,5 мл не сопровождалось наличием остаточной опухоли, в то время как при объеме опухоли >1,5 мл неполное ее иссечение наблюдалось в 20 % случаев. По данным F. Sperber и соавт. [39], все фиброаденомы размером >2 см не были полностью удалены при ВАБ, фиброаденомы размером 1,5–2,0 см были полностью удалены только в 55 % случаев, а полное удаление было достигнуто при всех поражениях размером до 1,5 см (при среднем объеме 0,25 мл). Остаточные массы после ВАБ почти в 2 раза реже наблюдались при оценке спустя 2 года [50].

Скорость удаления новообразований молочных желез при стандартном хирургическом лечении и путем ВАБ, по мнению одних авторов, не имела статистически значимых различий [26], в то время как другие считают различие статистически достоверным [31]. Время, затрачиваемое на ВАБ с тотальным удалением образования в молочной железе, варьирует от 10 до 60 мин [16, 28, 31, 33, 38, 39, 43] и зависит от размера опухоли, ее местоположения и характера окружающих тканей [28]. Время давления после ВАБ на область вмешательства (с целью гемостаза) варьирует от 5 до 20 мин [12, 13, 22, 29, 43]. Эластический бинт после процедуры, по различным данным, накладывают на 18–72 ч [12, 17, 27, 38].

Выполнение ВАБ в большинстве случаев не сопровождается болью, однако, по результатам некоторых исследований, умеренные болевые ощущения отмечали 25 % пациентов [32], причем боль после процедуры может сохраняться в течение недели и достигать 3–4 из 10 баллов по визуальной аналоговой шкале для оценки боли [17, 44].

В качестве обезболивания при выполнении ВАБ применяют местную анестезию и чаще используют 2 % раствор лидокаина с адреналином [35], 1 % раствор лидокаина или 1 % раствор лидокаина с адреналином [13, 16, 27, 28, 38, 43, 51], 2 % раствор лидокаина или 0,5 % раствор маркаина [52, 53]. В России вакуумную резекцию доброкачественных образований также выполняют и под местной анестезией с применением раствора норапина с адреналином. Анестезию обычно осуществляют в 2 этапа: сначала внутривенно вводят до 1–3 мл анестетика, далее анестетик вводят по предполагаемому пути зонда и возле удаляемого патологического образования [12, 28]. Анестетики при ВАБ могут использоваться разные, разной концентрации, однако цель во всех случаях одна: достижение адекватной анестезии с сопутствующим спазмом сосудов для ее пролонгации и уменьшения кровопотери с целью выполнения резекции практически в «сухом поле». Такие противопоказания к ВАБ, как близкое расположение новообразования к коже или большой грудной мышце, сегодня не являются состоятельными, поскольку в таких случаях возможно

введение 0,9 % раствора хлорида натрия с анестетиком в мягкие ткани между кожей и образованием или между образованием и грудной мышцей, которое увеличивает пространство между ними, позволяет подвести зонд в зону интереса и выполнить резекцию без повреждения кожи и мышечных структур [12, 27]. Допустимым для удаления методом ВАБ некоторые авторы считают расположение новообразования на расстоянии не менее 5 мм от кожи или большой грудной мышцы [16]. Разрез кожи при ВАБ не превышает 2–5 мм [17, 23, 27, 28].

По данным многочисленных исследований, в 83–98 % случаев пациентки были довольны своим состоянием и косметическим результатом после ВАБ и готовы были рекомендовать эту процедуру другим [15, 16, 26, 28, 29, 43, 44]. Косметические результаты после ВАБ значительно превосходили таковые после стандартного хирургического вмешательства [27].

ВАБ в объеме тотальной биопсии находит наиболее широкое применение в лечении фиброаденом молочных желез, выступая альтернативой хирургическому удалению [32, 39, 44]. Одни авторы считают пороговым для вакуумной резекции размер фиброаденомы, составляющий 2 см [24, 32, 39], другие указывают на эффективность метода в удалении фиброаденом размером до 3 см [22, 31, 52, 54]. S. Kolman и соавт. [35] показали эффективность вакуумной резекции фиброаденом размером 3–4 см. Фиброаденомы размером >4 см не рассматриваются для ВАБ ввиду недостаточности местной анестезии, неполного их удаления и возрастающего риска образования гематом. Фиброаденомы размером >2 см и их удаление с использованием ВАБ некоторые авторы рассматривают как фактор риска рецидива заболевания, причем рецидивы фиброаденом наблюдались в основном спустя 6 мес от момента их удаления [32]. По мнению S. Li и соавт. [37], множественные повреждения, большой размер очагов и гематома являются независимыми факторами риска рецидива, а местные рецидивы и новые поражения могут иметь различные особенности и различные клинические механизмы в своей основе. Кроме того, выполнение ВАБ не показано в случаях,

когда фиброаденома находится близко к соску [31, 35], поскольку сопряжено с риском повреждения протоков и кровянистыми выделениями после процедуры. Удаление новообразований, расположенных ближе к соску, чаще сопровождалось возникновением гематом и показывало больше остаточных изменений в зоне вмешательства [12]. Однако близкое расположение к соску не является абсолютным противопоказанием к вакуумной резекции фиброаденом, в литературе описано расстояние не менее 0,5 см от соска, являющееся минимально допустимым для проведения резекции [35] (по мнению части авторов, это расстояние должно составлять не менее 2 см [16]). E. S. Ко и соавт. [12] к противопоказаниям к вакуумной резекции относят только субареолярное расположение патологических образований, когда высок риск повреждения протоков и развития выраженной болевой реакции.

Вопрос возможности применения ВАБ для лечения внутрипротоковых образований молочных желез остается открытым, но эффективность и перспективность этого метода при данной патологии уже вполне доказана [20]. Некоторые авторы серьезно рассматривают ВАБ как альтернативу хирургическому лечению внутрипротоковых папиллом [13, 55–57], отмечая необходимость полного удаления поражения при выполнении ВАБ в связи с относительно высокой частотой рецидивирования при неполном удалении. Другие исследователи не считают ВАБ заменой стандартного хирургического лечения внутрипротоковых папиллом [58, 59], обозначая данную нозологию как противопоказание к ВАБ [31, 60].

Хорошие результаты получены при использовании ВАБ в малоинвазивном лечении узловых форм мастопатии [31].

Метод ВАБ применяется в маммологии уже на протяжении 20 лет и продолжает развиваться: появляются новые показания, оптимизируется методика проведения процедуры, разрабатывается более совершенное и удобное оборудование. Все это говорит о прогрессе в медицинской науке и успешном внедрении в клиническую практику малоинвазивных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Parker S.H., Lovin J.D., Jobe W.E. et al. Stereotactic breast biopsy with a biopsy gun. *Radiology* 1990;176(3):741–7. DOI: 10.1148/radiology.176.3.2167501.
2. Parker S.H., Jobe W.E., Dennis M.A. et al. US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology* 1993;187(2):507–11. DOI: 10.1148/radiology.187.2.8475299.
3. Povoski S.P., Jimenez R.E. A comprehensive evaluation of the 8-gauge vacuum-assisted Mammotome system for ultrasound-guided diagnostic biopsy and selective excision of breast lesions. *World J Surg Oncol* 2007;5:83. PMID: 17663769. DOI: 10.1186/1477-7819-5-83.
4. Parker S.H., Dennis M.A., Stavros A.T. et al. Ultrasound-guided mammtmeotomy: a new breast biopsy technique. *J Diagn Med Sonogr* 1996;12(3):113–8.
5. Burbank F., Parker S.H., Fogarty T.J. Stereotactic breast biopsy: improved tissue harvesting with the Mammotome. *Am Surg* 1996;62(9):738–44. PMID: 8751765.
6. Hahn M., Krainick-Strobel U., Toellner T. et al. Interdisciplinary consensus recommendations for the use of vacuum-assisted breast biopsy under sonographic guidance: first update 2012. *Ultraschall Med* 2012;33(4):366–71. DOI: 10.1055/s-0032-1312831.

7. Cassano E., Urban L.A., Pizzamiglio M. et al. Ultrasound-guided vacuum-assisted core breast biopsy: experience with 406 cases. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102(1):103–10. DOI: 10.1007/s10549-006-9305-x.
8. Carder P.J., Liston J.C. Will the spectrum of lesions prompting a B3 breast core biopsy increase the benign biopsy rate? *J Clin Pathol* 2003;56(2):133–8. PMID: 12560393.
9. Kim M.J., Kim E.K., Kwak J.Y. et al. Nonmalignant papillary lesions of the breast at US-guided directional vacuum-assisted removal: a preliminary report. *Eur Radiol* 2008;18(9):1774–83. DOI: 10.1007/s00330-008-0960-7.
10. Kim M.J., Kim S.I., Youk J.H. et al. The diagnosis of non-malignant papillary lesions of the breast: comparison of ultrasound-guided automated gun biopsy and vacuum-assisted removal. *Clin Radiol* 2011;66(6):530–5. DOI: 10.1016/j.crad.2011.01.008.
11. Hai-Lin Park, Lee Su Kim. The current role of vacuum assisted breast biopsy system in breast disease. *J Breast Cancer* 2011;14(1):1–7. DOI: 10.4048/jbc.2011.14.1.1.
12. Ko E.S., Bae Y.A., Kim M.J. et al. Factors affecting the efficacy of ultrasound-guided vacuum-assisted percutaneous excision for removal of benign breast lesions. *J Ultrasound Med* 2008;27(1):65–73. PMID: 18096732.
13. Ko E.S., Han H., Lee B.H. et al. Sonographic changes after removing all benign breast masses with sonographically guided vacuum-assisted biopsy. *Acta Radiol* 2009;50(9):968–74. DOI: 10.3109/02841850903130836.
14. Alonso-Bartolome P., Vega-Bolivar A., Torres-Tabanera M. et al. Sonographically guided 11-G directional vacuum-assisted breast biopsy as an alternative to surgical excision: utility and cost study in probably benign lesions. *Acta Radiol* 2004;8(4):390–6. PMID: 15323390.
15. Fine R.E., Boyd B.A., Whitworth P.W. et al. Percutaneous removal of benign breast masses using a vacuum-assisted handheld device with ultrasound guidance. *Am J Surg* 2002;184(4):332–6. PMID: 12383895.
16. March D.E., Coughlin B.F., Barham R.B. et al. Breast masses: removal of all US evidence during biopsy by using a handheld vacuum-assisted device – initial experience. *Radiology* 2003;227(2):549–55. DOI: 10.1148/radiol.2272020476.
17. Papatthemelis T., Heim S., Lux M. et al. Minimally invasive breast fibroadenoma excision using an ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy device. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2017;77(2):176–81. DOI: 10.1055/s-0043-100387.
18. Zagouri F., Gounaris A., Liakou P. et al. Vacuum-assisted breast biopsy: more cores, more hematomas? *In Vivo* 2011;25(4):703–5. PMID: 21709018.
19. Zografos G.C., Zagouri F., Sergentanis T.N. et al. Minimizing underestimation rate of microcalcifications excised via vacuum-assisted breast biopsy: a blind study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109(2):397–402. DOI: 10.1007/s10549-007-9662-0.
20. Wang Z.L., Liu G., Huang Y. et al. Percutaneous excisional biopsy of clinically benign breast lesions with vacuum-assisted system: comparison of three devices. *Eur J Radiol* 2012;81(4):725–30. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.01.059.
21. Lee S.H., Kim E.K., Kim M.J. et al. Vacuum-assisted breast biopsy under ultrasonographic guidance: analysis of a 10-year experience. *Ultrasonography* 2014;33(4):259–66. DOI: 10.14366/usg.14020.
22. Park H.L., Min S.Y., Kwon S.H. et al. Nationwide survey of use of vacuum-assisted breast biopsy in South Korea. *Anticancer Res* 2012;32(12):5459–64. PMID: 23225452.
23. Johnson A.T., Henry-Tillman R.S., Smith L.F. et al. Percutaneous excisional breast biopsy. *Am J Surg* 2002;184(6):550–4. PMID: 12488164.
24. Fine R.E., Whitworth P.W., Kim J.A. et al. Low-risk palpable breast masses removed using a vacuum-assisted handheld device. *Am J Surg* 2003;186(4):362–7. PMID: 14553851.
25. Sebag P., Tourasse C., Rouyer N. et al. Value of vacuum assisted biopsies under sonography guidance: results from a multicentric study of 650 lesions. *J Radiol* 2006;87(1):29–34. PMID: 16415777.
26. Wang W.J., Wang Q., Cai Q.P. et al. Ultrasonographically guided vacuum-assisted excision for multiple breast masses: non-randomized comparison with conventional open excision. *J Surg Oncol* 2009;100(8):675–80. DOI: 10.1002/jso.21394.
27. Yao F., Li J., Wan Y. et al. Sonographically guided vacuum-assisted breast biopsy for complete excision of presumed benign breast lesions. *J Ultrasound Med* 2012;31(12):1951–7. PMID: 23197548.
28. Baez E., Huber A., Vetter M. et al. Minimal invasive complete excision of benign breast tumors using a three-dimensional ultrasound-guided mammotome vacuum device. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(3):267–72. DOI: 10.1002/uog.74.
29. Plantade R., Hammou J.C., Gerard F. et al. Ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy: review of 382 cases. *J Radiol* 2005;86(9 Pt 1):1003–15. PMID: 16224340.
30. Kibil W., Hodorowicz-Zaniewska D., Szczepanik A. et al. Ultrasound-guided vacuum-assisted core biopsy in the diagnosis and treatment of focal lesions of the breast – own experience. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2013;8(1):63–8. DOI: 10.5114/wiitm.2011.31630.
31. Яковец Е.А. Оптимизация хирургического лечения доброкачественных образований молочной железы у женщин репродуктивного возраста. Автореф. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2015. 18 с. [Yakovets E.A. Optimization of surgical treatment of benign breast tumors in women of reproductive age. Summary of thesis ... of candidate of medical science. Novosibirsk, 2015. 18 p. (In Russ.)].
32. Grady L., Gorsuch H., Wilburn-Bailey S. Long-term outcome of benign fibroadenomas treated by ultrasound-guided percutaneous excision. *Breast J* 2008;14(3):275–8. DOI: 10.1111/j.1524-4741.2008.00574.x.
33. Tagaya N., Nakagawa A., Ishikawa Y. et al. Experience with ultrasonographically guided vacuum-assisted resection of benign breast tumors. *Clin Radiol* 2008;63(4):396–400. DOI: 10.1016/j.crad.2007.06.012.
34. Park H.L., Kwak J.Y., Jung H. et al. Is mammotome excision feasible for benign breast masses bigger than 3 cm in the greatest dimension? *J Kor Surg Soc* 2006;70:25–9.
35. Kolman S., Zonderlabd M.H. Fibroadenomen verwijzaren met vacuumbiopsie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:1–3.
36. Kim M.J., Park B.W., Kim S.I. et al. Long-term follow-up results for ultrasound-guided vacuum-assisted removal of benign palpable breast mass. *Am J Surg* 2010;199(1):1–7. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.11.037.
37. Li S., Wu J., Chen K. et al. Clinical outcomes of 1578 Chinese patients with breast benign diseases after ultrasound-guided vacuum-assisted excision: recurrence and the risk factors. *Am J Surg* 2013;205(1):39–44. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.02.021.
38. Jlang Y., Lan H., Ye Q. et al. Mammo-tome® biopsy system for the resection of breast lesions: Clinical experience in two high-volume teaching hospitals. *Exp Ther Med* 2013; 6(3):759–64. Doi: 10.3892/etm.2013.1191.
39. Sperber F., Blank A., Metser U. et al. Diagnosis and treatment of breast fibroadenomas by ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy. *Arch Surg* 2003;138(7):796–800. DOI: 10.1001/archsurg.138.7.796.
40. Peters M.E., Fagerholm M.I., Scanlan K.A. et al. Mammographic evaluation of the postsurgical and irradiated breast. *Radiographics* 1988;8(5):873–99. DOI: 10.1148/radiographics.8.5.3227129.
41. Zografos G.C., Zagouri F., Sergentanis T.N. et al. Hematoma after vacuum-assisted

- breast biopsy: are interleukins predictors? *Onkologie* 2009;32(7):395–7. DOI: 10.1159/000219366.
42. Zagouri F, Sergentanis T.N., Domeyer P. et al. Volume of blood suctioned during vacuum-assisted breast biopsy predicts later hematoma formation. *BMC Research Notes* 2010;70(3):1–4. DOI: 10.1186/1756-0500-3-70.
43. Polom K., Murawa D., Nowaczky P. et al. Vacuum-assisted core-needle biopsy as a diagnostic and therapeutic method in lesions radiologically suspicious of breast fibroadenoma *Rep Pract Oncol Radiother* 2010;16(1):32–5. DOI: 10.1016/j.rpor.2010.12.001.
44. Thurley P., Evans A., Hamilton L. et al. Patient satisfaction and efficacy of vacuum-assisted excision biopsy of fibroadenomas. *Clin Radiol* 2009;64(4):381–5. DOI: 10.1016/j.crad.2008.09.013.
45. Yu-Mee Sohn, Min Jung Kim, Eun-Kyung Kim et al. Pseudoaneurysm of the breast during vacuum-assisted removal. *J Ultrasound Med* 2009;28(7):967–71. PMID: 19546340.
46. El Khoury M., Mesurole B., Kao E. et al. Spontaneous thrombosis of pseudoaneurysm of the breast related to core biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(6):309–11. DOI: 10.2214/AJR.05.1647.
47. Bazzocchi M., Francescutti G.E., Zuiani C. et al. Breast pseudoaneurysm in a woman after core biopsy: percutaneous treatment with alcohol. *AJR Am J. Roentgenol* 2002;179(3):696–8. DOI: 10.2214/ajr.179.3.1790696.
48. Dixon A.M., Enion D.S. Pseudoaneurysm of the breast: case study and review of literature. *Br J Radiol* 2004;77(920):694–7. DOI: 10.1259/bjr/55440225.
49. Beres R.A., Harrington D.G., Wenzel M.S. Percutaneous repair of breast pseudoaneurysm: sonographically guided embolization. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169(2):425–7. DOI: 10.2214/ajr.169.2.9242746.
50. Yom C.K., Moon B.I., Choe K.J. et al. Long-term results after excision of breast mass using a vacuum-assisted biopsy device. *ANZ J Surg.* 2009;79(11):794–8. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2009.05103.x.
51. Simon J.R., Kalbhen C.L., Cooper R.A. et al. Accuracy and complications of US-guided vacuum-assisted core breast biopsy. *Radiology* 2000;215(3):694–7. DOI: 10.1148/radiology.215.3.r00jn37694.
52. Куликов В.Г., Яковец Е.А. Инновационные подходы в хирургии молочной железы. Современные проблемы науки и образования 2015;(1–1):1301. Доступно по: <http://www.science-education.ru/121-17429>. [Kulikov V.G., Yakovets E.A. Innovative approaches to breast surgery. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Current Problems of Science and Education 2015;(1–1):1301. Available at: <http://www.science-education.ru/121-17429>. (In Russ.)].
53. Куликов В.Г., Яковец Е.А., Александрова О.Н. и др. Маммотомия как актуальный метод диагностики и лечения доброкачественных образований молочных желез. Медицина и образование в Сибири 2012;(6):31. Доступно по: <https://www.science-education.ru/pdf/2015/1/187.pdf>. [Kulikov V.G., Yakovets E.A., Aleksandrova O.N. et al. Mammotomy as an actual method for the diagnosis and treatment of benign breast tumors. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri* = Medicine and Education in Siberia 2012;(6):31. Available at: <https://www.science-education.ru/pdf/2015/1/187.pdf>. (In Russ.)].
54. Ясков Н.М., Чижик А.В., Нохрин Д.Д. Опыт применения вакуумной дрель-биопсии в диагностике и лечении узловых образований молочных желез. Тюменский медицинский журнал 2010;(3–4):31–2. [Yaskov N.M., Chizhik A.V., Nokhrin D.D. Vacuum-assisted drill biopsy in the diagnosis and treatment of breast nodules. *Tymenskiy meditsinskiy zhurnal* = Tyumen Medical Journal 2010;(3–4):31–2. (In Russ.)].
55. Torres-Tabanera M., Alonso-Bartolomé P., Vega-Bolívar A. et al. Percutaneous microductectomy with a directional vacuum-assisted system guided by ultrasonography for the treatment of breast discharge: experience in 63 cases. *Acta Radiol* 2008;49(3):271–6. DOI: 10.1080/02841850701769793.
56. Wei H., Jiayi F., Qingping Z. et al. Ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy system for diagnosis and minimally invasive excision of intraductal papilloma without nipple discharge. *World J Surg* 2009;33(12):2579–81. DOI: 10.1007/s00268-009-0171-7.
57. Bonaventure T., Cormier B., Lebas P. et al. Benign papilloma: is US-guided vacuum-assisted breast biopsy an alternative to surgical biopsy? *J Radiol* 2007;88(9 Pt 1):1165–8. PMID: 17878878.
58. Chang J.M., Cho N., Moon W.K. et al. Does ultrasound-guided directional vacuum-assisted removal help eliminate abnormal nipple discharge in patients with benign intraductal single mass? *Korean J Radiol* 2009;10(6):575–80. DOI: 10.3348/kjr.2009.10.6.575.
59. Shin H.J., Kim H.H., Kim S.M. et al. Papillary lesions of the breast diagnosed at percutaneous sonographically guided biopsy: comparison of sonographic features and biopsy methods. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(3):630–6. DOI: 10.2214/AJR.07.2664.
60. Маммология: национальное руководство. Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 72–78. [Mammalogy: national guidelines. Eds.: V.P. Kharchenko, N.I. Rozhkova. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. Pp. 72–78. (In Russ.)].

Вклад авторов

К.Ф. Левченко, А.И. Баранов: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

K.F. Levchenko, A.I. Baranov: article writing, review of publications of the article's theme.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 01.12.2017. **Принята к публикации:** 28.02.2018.

Article received: 01.12.2017. **Accepted for publication:** 28.02.2018.

Хирургическое лечение рака молочной железы: от концепции «искоренения» к эстетической хирургии

И.К. Воротников¹, В.П. Летягин¹, И.В. Высоцкая², В.Ю. Сельчук^{1,3}, Д.А. Буров³, А.В. Павлов³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Контакты: Алексей Владимирович Павлов pavlov2107@yandex.ru

В обзорной статье представлены история развития онкопластической хирургии, описание основных этапов современных онкопластических операций на молочной железе, показания и противопоказания, алгоритмы выбора методик онкопластических вмешательств, используемых в настоящий момент для решения задач хирургического лечения у больных раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, онкопластические вмешательства

Для цитирования: Воротников И.К., Летягин В.П., Высоцкая И.В. и др. Хирургическое лечение рака молочной железы: от концепции «искоренения» к эстетической хирургии. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(2):42–53.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-42-53

Surgical treatment of breast cancer: from the concept of eradication to aesthetic surgery

I.K. Vorotnikov¹, V.P. Letyagin¹, I.V. Vysotskaya², V.Yu. Sel'chuk^{1,3}, D.A. Burov³, A.V. Pavlov³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;

23 Kashirskoe Shosse; Moscow 115478, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;

Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

This article discusses the historical development of oncoplastic surgery, describes the main stages of oncoplastic breast surgery, indications and contraindications for it, and the algorithms for choosing an appropriate surgical technique for patients with breast cancer.

Key words: breast cancer, oncoplastic surgery

For citation: Vorotnikov I.K., Letyagin V.P., Vysotskaya I.V. et al. Surgical treatment of breast cancer: from the concept of eradication to aesthetic surgery. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(2):42–53.

Современные фундаментальные исследования в области онкологии оказывают все большее влияние на клинические дисциплины. Все шире входит в клиническую практику применение молекулярно-направленных препаратов, и не за горами клиническое использование эпигенетической терапии. Не секрет, что решающим правилом клинической успешности сейчас является системный вариант лечения, а основные успехи продемонстрированы при персонализированном подборе комплекса лекарственных агентов в зависимости от фенотипа опухоли. Однако до настоящего времени основным вариантом для большинства больных с солидными опухолями остается комбинированная терапия, включающая хирургическое

вмешательство различного объема. Это, безусловно, касается пациенток, страдающих раком молочной железы (РМЖ).

Наиболее значимое событие в истории хирургического лечения рака данной локализации связано с именем английского хирурга Уильяма Холстеда, в 1889 г. предложившего концепцию, которая описывала РМЖ как регионарную, впоследствии метастазирующую опухоль, хирургический контроль которой возможен при выполнении радикальной мастэктомии. После этого долгие годы различные варианты мастэктомий были единственным видом хирургических вмешательств при РМЖ, вне зависимости от стадии и локализации опухоли в молочной железе.

Таблица 1. Рандомизированные исследования консервативной хирургии рака молочной железы

Table 1. Randomized trials of conservative surgery for breast cancer

Исследование Study	Год Year	Число пациентов Number of patients	Общая выживаемость за указанный период наблю- дения, % Overall survival for the specified follow-up period, %
Milan	1973–1980	349 (M) 352 (Q + RT)	Прежняя (20 лет) Same (20 years)
NSABP-B06	1976–1984	590 (M) 629 (L + RT)	Прежняя (20 лет) Same (20 years)
Danish Breast Cancer Cooperative Group	1983–1987	429 (M) 430 (L + RT)	82 (6 лет) 82 (6 years) 79
Institute Gustave–Roussy Breast Cancer Group	1972–1979	91 (M) 88 (L + RT)	65 (15 лет) 65 (15 years) 73
NCI	1980–1986	116 (M) 121 (L + RT)	75 (10 лет) 75 (10 years) 77
EORTC 10801	1980–1986	426 (M) 456 (L + RT)	63 (8 лет) 63 (8 years) 58
Guy's Hospital	1981–1986	185 (M) 214 (L + RT)	Одинаковая (54 мес) Equal (54 months)

Примечание. М – мастэктомия, L – лампэктомия, Q – квадрантэктомия, RT – лучевая терапия. Всем пациенткам была выполнена подмышечная лимфаденэктомия.

Note. M – mastectomy, L – lumpectomy, Q – quadrantectomy, RT – radiotherapy. All patients underwent axillary lymphadenectomy.

Впоследствии сопоставимость локального контроля после выполнения радикальной мастэктомии по Холстеду и Маддену (меньшего объема в отношении удаляемых тканей) навела исследователей на мысль о возможной минимизации операций [1]. Так появились радикальные резекции молочной железы. Безусловно, их первые варианты отличались от современных туморэктомий, но они стали предпосылкой к развитию концепции эстетической хирургии при РМЖ. Уже после проведения первых рандомизированных исследований стало понятно, что консервативная хирургия, дополняемая лучевой терапией, гарантирует такой же локальный контроль болезни, как радикальная мастэктомия [2, 3], но при этом обеспечивает сохранение молочной железы (табл. 1). Так начала складываться концепция «сохранения тканей». Этому способствовало и совершенствование методов ранней диагностики, т. е. выявление ранних стадий опухолевого процесса, когда нет вовлеченности кожи и центрального отдела молочной железы.

Первую подкожную мастэктомию описал в 1917 г. W. Bartlett, как об этом сообщают G. Letterman и M. Schurter (1968). W. Bartlett выполнил немедленную реконструкцию железы путем свободной пересадки жировой ткани. Учитывая возможность истощения



Рис. 1. Подкожная мастэктомия

Fig. 1. Subcutaneous mastectomy

жировой ткани, он выкроил трансплантат объемом на 50 % больше, чем лоскут удаленной ткани [4].

Предложенная в 1990 г. В.А. Тош и М.С. Глафкидес [5] подкожная мастэктомия быстро завоевала популярность среди хирургов-маммологов (рис. 1). Впоследствии S.S. Kroll и соавт. показали сходную частоту рецидивов после подкожной и стандартной мастэктомий [6].



Рис. 2. Кожесберегающая мастэктомия
Fig. 2. Skin-sparing mastectomy

При невозможности сохранить кожу центрального отдела вариантом оперативного вмешательства может быть кожесберегающая мастэктомия (рис. 2).

Понятно, что данные варианты хирургических пособий должны дополняться реконструктивным этапом. К примеру, М. В. Ермошенкова и соавт. в 2017 г. описали 38 случаев РМЖ и 1 случай множественных гелиом в результате разрыва силиконовых имплантатов [7]. Выполнены 44 операции: 21 радикальная подкожная мастэктомия, 1 подкожная мастэктомия, 17 радикальных кожесберегающих мастэктомий, 5 профилактических подкожных мастэктомий с контралатеральной стороны с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом и сетчатым имплантом в связи с мутацией гена *BRCA1*. Титанированные сетчатые имплантаты были использованы у 12 пациенток, полиэстеровые — у 16, ацеллюлярный дермальный матрикс Permacol — у 11. Результат наблюдения: в общей группе ($n = 39$) отличные косметические результаты отмечены у 21 (54 %) пациентки, хорошие — у 13 (33 %), неудовлетворительные (в связи с удалением имплантатов) — у 5 (13 %) пациенток.

Онкопластическая хирургия — «третий путь» между стандартными органосохранными операциями и мастэктомией [8]. Хотя термин «онкопластическая хирургия» впервые предложил W. Audrescht в Германии в 1990-х годах, использование элементов пластической хирургии в органосохранном лечении РМЖ началось еще в 1980-х годах во Франции (J.-Y. Petit, J.-Y. Robin и M. Abbes) [9].

Основная цель, которую ставят перед собой онкопластические операции, — улучшение эстетических результатов органосохранных операций с полным соблюдением радикальности за счет использования методик редукционной маммопластики, мастопексии и перемещенных аутологичных лоскутов.

По К. В. Clough и соавт. [8], онкопластическая операция бывает 2 уровней сложности:

- уровень I (step-by-step approach) включает удаление <20 % железы с опухолью и закрытие образовавшегося дефекта мобилизованными glandулярными лоскутами;
- уровень II включает удаление от 20 до 50 % железы и использование техники ротационных лоскутов, редукционной маммопластики перемещенных аутологичных лоскутов.

А. Д. Каприн и А. Д. Зикиряходжаев [10] при анализе обширного клинического материала определяют основные показания и противопоказания к выполнению онкопластических резекций. По их мнению, подобные операции показаны в следующих клинических ситуациях:

- стадия заболевания — протоковая карцинома *in situ*, cT1–2N0–1M0;
- медленный, умеренный темп роста опухоли;
- моноцентричный рост опухоли;
- большая желает выполнить органосохранное лечение;
- в краях резекции при срочном интраоперационном исследовании отсутствуют элементы опухоли;
- соотношение размеров опухоли и молочной железы позволяет выполнить радикальное хирургическое вмешательство;
- большой и средний размер молочных желез, степень птоза молочной железы: длина нижнего склона не более 10 см.

К противопоказаниям авторы относят следующие случаи:

- стадия заболевания — дольковая (лобулярная) карцинома *in situ*, cT4N0–3M0–1;
- мультицентричный рост; мультифокальность (относительное противопоказание);
- положительный край резекции;
- наличие мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* (относительное противопоказание);
- маленький объем молочной железы;
- невозможность проведения адъювантной лучевой терапии;
- наличие тяжелой сопутствующей патологии;
- отсутствие ответа на неоадъювантную терапию.

В настоящее время существует множество предложений по использованию той или иной хирургической техники в зависимости от локализации первичной опухоли. Один из алгоритмов выполнения онкопластических вмешательств при РМЖ, опубликованный P. Schrenk и соавт. [11], представлен ниже (табл. 2).

А. Х. Исмаилов и соавт. предложили выбирать методику онкопластической операции в зависимости от 2 факторов: отношения объема резекции к исходному объему молочной железы

Таблица 2. Алгоритм выполнения онкопластических операций по P. Schrenk и соавт.

Таблица 2. Algorithm for oncoplastic surgery (P. Schrenk et al.)

Квадрант молочной железы Breast quadrant	Размер молочной железы Breast size		
	малый small	средний medium	большой, с птозом large, with ptosis
Центральный Central quadrant	Техника Бенелли Benelli technique В- или S-техника B- or S-technique Техника «bat wing» (в виде крыльев летучей мыши) Batwing mastopexy	Техника Гризотти (нижний дермоглангулярный лоскут с кожным островком) Grisotti technique (inferior dermoglandular flap with a skin island) Техника Бенелли Benelli technique В- или S-техника B- or S-technique Техника «bat wing» Batwing mastopexy	Редукционная маммопластика с нижней ножкой Inferior pedicle reduction mammoplasty Техника Гризотти Grisotti technique Резекция с разрезом в виде перевернутой буквы Т Inverted T-scar breast resection
Верхненаружный Upper outer quadrant	Техника «round block» (круговая мастопексия) Round block mastopexy S-техника S-technique Торакодорзальный лоскут Thoracodorsal flap	Техника «round block» Round block mastopexy S-техника S-technique Редукция на нижней ножке Inferior pedicle reduction Торакодорзальный лоскут Thoracodorsal flap	Редукция на нижней ножке Inferior pedicle reduction Редукция на верхне-нижней ножке Bipedicle reduction Техника «bat wing» Batwing mastopexy S-техника S-technique Техника «round block» Round block mastopexy
Граница верхних Border of the upper quadrants	Техника «round block» Round block mastopexy Техника «bat wing» Batwing mastopexy S-техника S-technique	Техника «round block» Round block mastopexy Редукция на нижней ножке Inferior pedicle reduction S-техника S-technique Техника «bat wing» Batwing mastopexy	Редукция на нижней ножке Inferior pedicle reduction Редукция на верхне-нижней ножке Bipedicle reduction Техника «bat wing» Batwing mastopexy S-техника S-technique
Верхневнутренний Upper inner quadrant	Техника «round block» Round block mastopexy S-техника S-technique	Техника «round block» Round block mastopexy S-техника S-technique Редукция на нижней ножке Inferior pedicle reduction Редукция на верхне-нижней ножке Bipedicle reduction	Редукция на нижней ножке Inferior pedicle reduction S-техника S-technique Редукция на верхне-нижней ножке Bipedicle reduction Техника «round block» Round block mastopexy
Нижненаружный Lower outer quadrant	Торакоепигастральный лоскут Thoracoepigastric flap Торакодорзальный лоскут Thoracodorsal flap Модификация техники Гризотти (ротационный нижний лоскут) Modified Grisotti technique (inferior rotation flap)	Редукция на верхней ножке Superior pedicle reduction Редукция на верхне-нижней ножке Bipedicle reduction Модификация техники Гризотти Modified Grisotti technique Торакодорзальный лоскут Thoracodorsal flap	Редукция на верхней ножке Superior pedicle reduction Редукция на верхне-нижней ножке Bipedicle reduction Редукция на нижней ножке Inferior pedicle reduction
Граница нижних Border of the lower quadrants	Торакоепигастральный лоскут Thoracoepigastric flap Редукция на верхней ножке Superior pedicle reduction Модификация техники Гризотти Modified Grisotti technique	Редукция на верхней ножке Superior pedicle reduction Модификация техники Гризотти Modified Grisotti technique Торакоепигастральный лоскут Thoracoepigastric flap	Редукция на верхней ножке Superior pedicle reduction Модификация техники Гризотти Modified Grisotti technique
Нижневнутренний Lower inner quadrant	Торакоепигастральный лоскут Thoracoepigastric flap Модификация техники Гризотти Modified Grisotti technique	Редукция на верхней ножке Superior pedicle reduction Редукция на верхне-нижней ножке Bipedicle reduction Модификация техники Гризотти Modified Grisotti technique Торакоепигастральный лоскут Thoracoepigastric flap	Редукция на верхней ножке Superior pedicle reduction Редукция на верхне-нижней ножке Bipedicle reduction Редукция на нижней ножке Inferior pedicle reduction

Таблица 3. Алгоритм выбора техники онкопластической резекции по И.Х. Исмагилову и соавт.

Table 3. Algorithm for choosing an appropriate oncoplastic resection technique (I.Kh. Ismagilov et al.)

Почасовая локализация опухоли Circumferential tumor location	Зона Area	Онкопластическая операция первого уровня Level 1 oncoplastic surgery
1 ч 1 o'clock	Проксимальная Proximal	Горизонтальная редукционная маммопластика Horizontal reduction mammoplasty
	Дистальная Distal	Дермоглангулярная ротация Dermoglandular rotation
2 ч 2 o'clock	Проксимальная Proximal	Горизонтальная редукционная маммопластика Horizontal reduction mammoplasty
	Дистальная Distal	—
3 ч 3 o'clock	Проксимальная Proximal	Горизонтальная редукционная маммопластика Horizontal reduction mammoplasty
	Дистальная Distal	—
4 ч 4 o'clock	Проксимальная Proximal	Горизонтальная редукционная маммопластика Horizontal reduction mammoplasty
	Дистальная Distal	—
5 ч 5 o'clock	Проксимальная Proximal	Масторедукция с разрезом в виде перевернутой буквы Т Inverted T-scar breast reduction
	Дистальная Distal	Масторедукция с разрезом в виде перевернутой буквы Т Inverted T-scar breast reduction
6 ч 6 o'clock	Проксимальная Proximal	Горизонтальная редукционная маммопластика, масторедукция с разрезом в виде перевернутой буквы Т Horizontal reduction mammoplasty, inverted T-scar breast reduction
	Дистальная Distal	Масторедукция с разрезом в виде перевернутой буквы Т Inverted T-scar breast reduction
7 ч 7 o'clock	Проксимальная Proximal	Масторедукция с разрезом в виде перевернутой буквы Т Inverted T-scar breast reduction
	Дистальная Distal	Масторедукция с разрезом в виде перевернутой буквы Т Inverted T-scar breast reduction
8 ч 8 o'clock	Проксимальная Proximal	Масторедукция с разрезом в виде перевернутой буквы Т, горизонтальная редукционная маммопластика Inverted T-scar breast reduction, horizontal reduction mammoplasty
	Дистальная Distal	Масторедукция с разрезом в виде перевернутой буквы Т Inverted T-scar breast reduction
9 ч 9 o'clock	Проксимальная Proximal	Горизонтальная редукционная маммопластика Horizontal reduction mammoplasty
	Дистальная Distal	Радикальная резекция с рецентрализацией сосково-ареолярного комплекса Radical resection with nipple – areola complex recentralization
10 ч 10 o'clock	Проксимальная Proximal	Горизонтальная редукционная маммопластика Horizontal reduction mammoplasty
	Дистальная Distal	Радикальная резекция с рецентрализацией сосково-ареолярного комплекса Radical resection with nipple – areola complex recentralization
11 ч 11 o'clock	Проксимальная Proximal	Радикальная резекция с рецентрализацией сосково-ареолярного комплекса, горизонтальная редукционная маммопластика Radical resection with nipple – areola complex recentralization, horizontal reduction mammoplasty
	Дистальная Distal	Дермоглангулярная ротация Dermoglandular rotation
12 ч 12 o'clock	Проксимальная Proximal	Горизонтальная редукционная маммопластика, масторедукция с разрезом в виде перевернутой буквы Т Horizontal reduction mammoplasty, inverted T-scar breast reduction
	Дистальная Distal	Дермоглангулярная ротация Dermoglandular rotation
Центральная зона Central area		Центральная сегментэктомия по Гризотти, масторедукция с разрезом в виде перевернутой буквы Т Central segmentectomy (Grisotti technique), inverted T-scar breast reduction

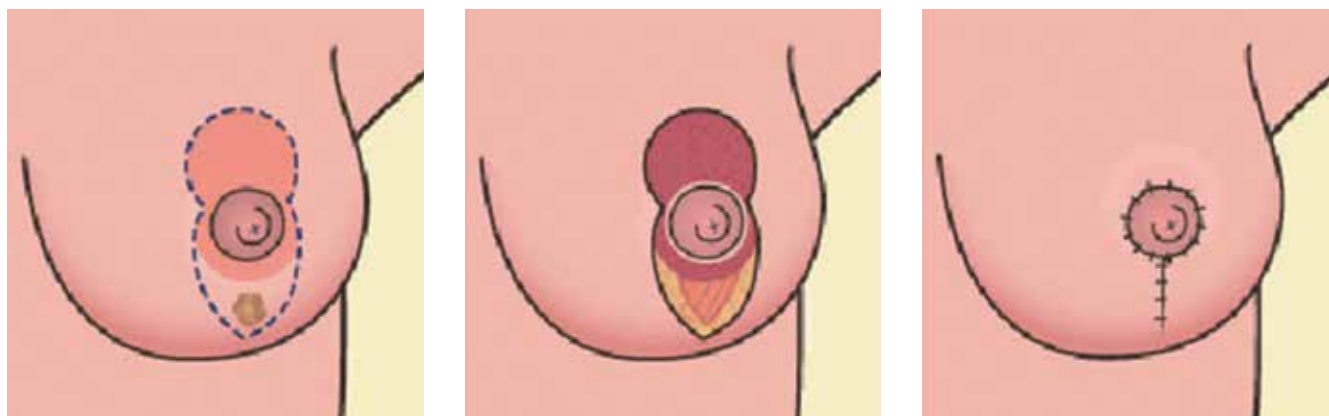


Рис. 3. Онкопластическая резекция молочной железы в модификации М. Lejour

Fig. 3. Oncoplastic breast resection using the Lejour technique

и локализации опухоли [12]. На основании этих факторов авторы представили двухуровневую классификацию и алгоритм выполнения самых оптимальных онкопластических операций на молочной железе (табл. 3).

Данные алгоритмы не являются хрестоматийными руководствами к действию, однако позволяют гораздо шире взглянуть на возможности сохранения молочной железы при условии владения перечисленными методиками.

Ниже мы приводим описание основных этапов онкопластических операций.

Онкопластические резекции молочной железы с использованием верхней glandулярной ножки

Онкопластическая резекция молочной железы в модификации М. Lejour. Методика сочетает применение верхней glandулярной ножки для перемещения сосково-ареолярного комплекса (САК), центральную резекцию паренхимы, широкую отслойку кожи в стороны от вертикальных разрезов. Опера-

цию выполняют при длине нижнего склона не более 10 см и завершают формированием вертикального послеоперационного рубца. Операцию проводят при локализации опухоли в нижних квадрантах молочной железы (рис. 3).

Онкопластическая резекция молочной железы с разрезом в виде перевернутой буквы Т на верхней glandулярной ножке. Методика включает применение верхней glandулярной ножки для перемещения САК, резекцию центральной и нижних частей паренхимы. Операцию выполняют при локализации опухоли в нижних квадрантах, длине нижнего склона >10 см и завершают формированием рубца в виде перевернутой буквы Т (рис. 4).

Онкопластические резекции молочной железы с использованием нижней glandулярной ножки

Онкопластическая резекция молочной железы с разрезом в виде перевернутой буквы Т на нижней glandулярной ножке. Методика включает использование нижней glandулярной ножки для перемещения САК,

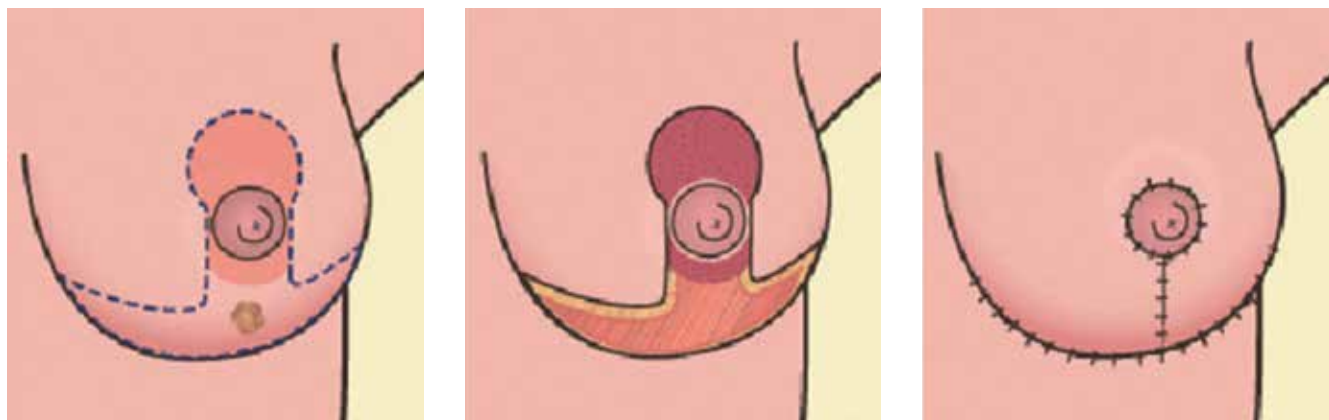


Рис. 4. Онкопластическая резекция молочной железы с разрезом в виде перевернутой буквы Т на верхней glandулярной ножке

Fig. 4. Oncoplastic breast resection using the superior glandular pedicle technique with an inverted T-scar

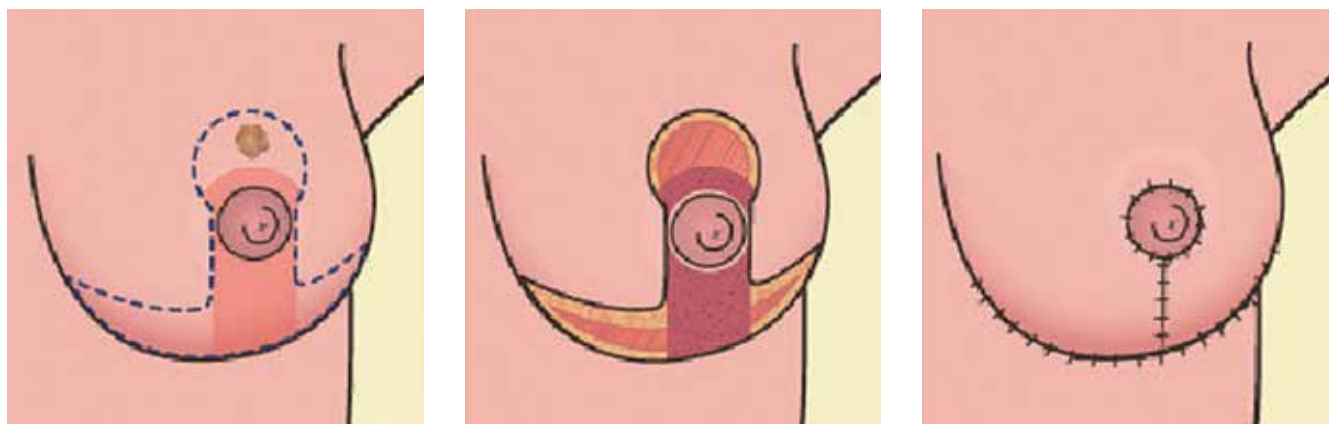


Рис. 5. Онкопластическая резекция молочной железы с разрезом в виде перевернутой буквы Т на нижней glandулярной ножке
Fig. 5. Oncoplastic breast resection using the inferior glandular pedicle technique with an inverted T-scar

резекцию паренхимы границы верхних квадрантов, нижних латерального и медиального glandулярных треугольников. Операцию выполняют при локализации опухоли на границе верхних квадрантов молочной железы, длине нижнего склона >10 см и завершают формированием рубца в виде перевернутой буквы Т (рис. 5).

SPAIR-маммопластика по Hammond. Методика D. Hammond [13] предполагает использование нижней ножки, при данном методе все вмешательства по перемещению молочной железы происходят в основном в верхнем и наружном отделах железы, т.е. удаляется опухолевый узел с тканью железы по периферии питающей ножки в виде подковы. Методика уменьшения груди по типу SPAIR (short-scar periareolar-inferior pedicle reduction) позволяет обойтись без Т-образного рубца (рис. 6).

Онкопластическая резекция молочной железы в модификации E.J. Hall-Findlay (использование верхнемедиальной и верхнелатеральной glandулярных ножек)

В основе данной методики реконструкции молочной железы при раке лежит использование деэпидермизированной верхнемедиальной или верхнелатеральной glandулярной ножки. Применение данного метода реконструкции оправдано наличием I–IV перфорантов внутренней грудной артерии, поверхностной ветви *a. thoracica lateralis*, кровоснабжающих и обеспечивающих венозный отток от используемых glandулярных тканей (рис. 7).

Онкопластическая резекция молочной железы с использованием техники мастопексии «round block»

Предоперационная разметка включает линии внешнего и внутреннего разрезов и площадь между

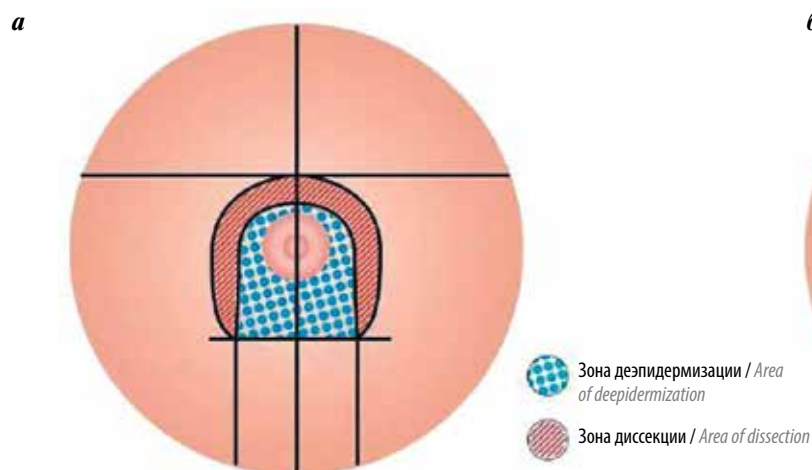


Рис. 6. SPAIR-маммопластика: а — предоперационная разметка, включающая зоны деэпидермизации и диссекции; б — дополнительная интраоперационная разметка, направленная на улучшение адаптации краев раны и оптимизацию формы молочной железы

Fig. 6. SPAIR mammaplasty: а — preoperative marking, including the areas of deep dermization and dissection; б — additional intraoperative marking aimed at improving wound edge adaptation and breast shape optimization

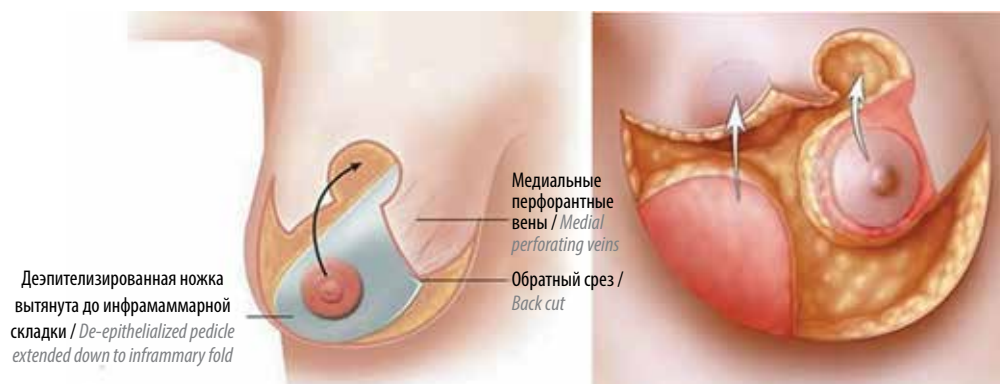


Рис. 7. Онкопластические резекции молочной железы в модификации E.J. Hall-Findlay

Рис. 7. Oncoplastic breast resection using the Hall-Findlay technique

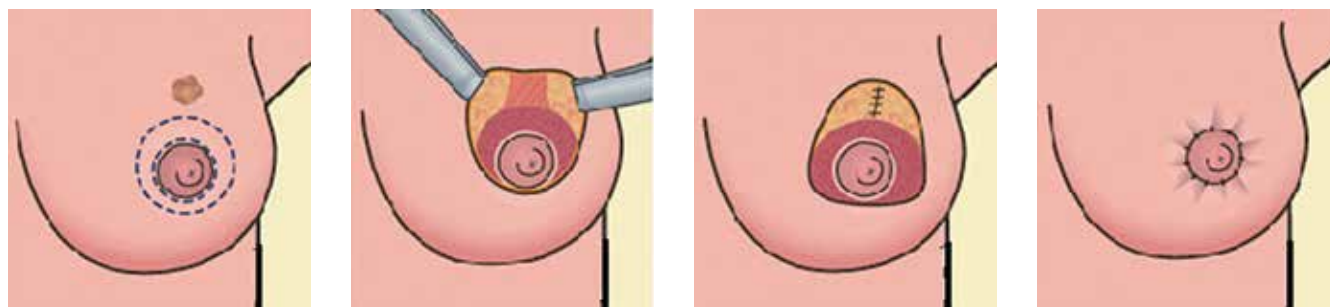


Рис. 8. Онкопластическая резекция молочной железы с использованием техники мастопексии «round block»

Fig. 8. Oncoplastic breast resection using the round block mastopexy

ними, которая будет деэпидермизирована. Выделяют участок ткани молочной железы с опухолью в пределах здоровых тканей с краями резекции не менее 5 мм по окружности, сектор удаляют и направляют на срочное морфологическое исследование (рис. 8).

Онкопластическая резекция молочной железы с использованием комбинированной ножки (методика J.K. McKissok)

Это метод вертикальной редуционной маммопластики с применением комбинированной, «двойной» ножки (верхней и нижней). При использовании данной техники уменьшается объем центрального квадранта молочной железы, а ориентирами для формирования

комбинированной ножки являются верхний край предполагаемого САК сверху и субмаммарная складка снизу. Цель — выделение САК на комбинированной тканевой ножке, напоминающей мост (мостовидный лоскут). Лоскут деэпидермизируют, основное кровоснабжение САК осуществляется за счет прободающих веток межреберных артерий. Для получения хорошего результата необходимо соблюдать ширину лоскутов 8 см, ширина ножки должна превышать ширину ареолы (рис. 9).

Онкопластическая резекция молочной железы с использованием техники «bat wing»

Соответственно предоперационной разметке в виде крыльев летучей мыши рассекают кожу и подкожную



Рис. 9. Онкопластическая резекция молочной железы с использованием комбинированной ножки

Fig. 9. Oncoplastic breast resection using the combined pedicle technique

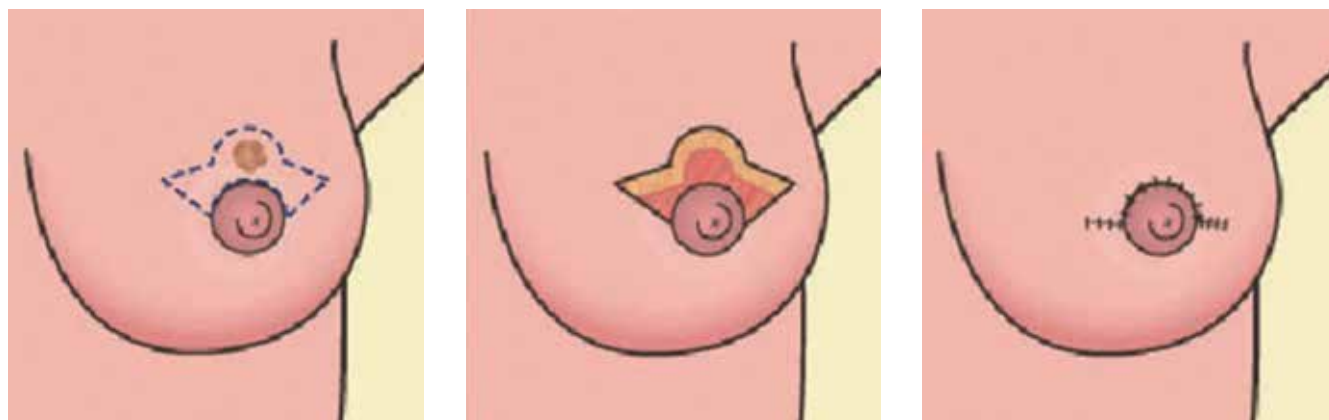


Рис. 10. Онкопластическая резекция молочной железы с использованием техники «bat wing»

Fig. 10. Oncoplastic breast resection using the batwing mastopexy technique

клетчатку, выделяют центральный фрагмент молочной железы с САК и фасцией большой грудной мышцы, удаляют и направляют на срочное морфологическое исследование с целью изучения краев резекции (рис. 10).

Онкопластическая резекция молочной железы с использованием техники A. Grisotti

Особенностью данного метода является восполнение удаленного объема молочной железы нижней дермоглангулярной ножкой, включающей glandулярно-жировую лоскут из нижнего квадранта молочной железы с окружающей зоной эпидермиса, — аналогом САК (рис. 11).

Онкопластическая резекция молочной железы с использованием BSW-пластики

Существует несколько модификаций данной техники в зависимости от продолжения линий разрезов до S-или W-образных. Эти модификации объединены в единый термин «BSW-пластика», введенный N.K. Schondorf. Особенностью этой техники является удаление не только железистой ткани с опухолью, но и полуовального кожного лоскута над ней, с циркулярной дезэпидермизацией кожи вокруг соска [13] (рис. 12).

Онкопластическая резекция скользящим дермоглангулярным лоскутом молочной железы с Z-образным разрезом

Выкраивают лоскут в форме треугольника в верхних отделах железы, от ареолы (острый угол) до верхней границы железы (основание треугольника). Дефект закрывают путем ротации дермоглангулярной верхненаружной части молочной железы. Для исключения деформации верхнего склона молочной железы и перемещения вверх САК предлагается применение способа Burrow, который называют также треугольником Burrow—Bernard. Способ заключается в выкраивании 2-го треугольника в подмышечной области, который высвобождает и удлиняет перемещаемый в медиальную сторону дефекта скользящий кожный лоскут [14] (рис. 13).

По данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 331 пациентке (средний возраст — 54,7 (33–84) года) в период с 2013 по 2015 г. были выполнены органосохраняющие операции [15]. Опухоль локализована в верхненаружном квадранте молочной железы

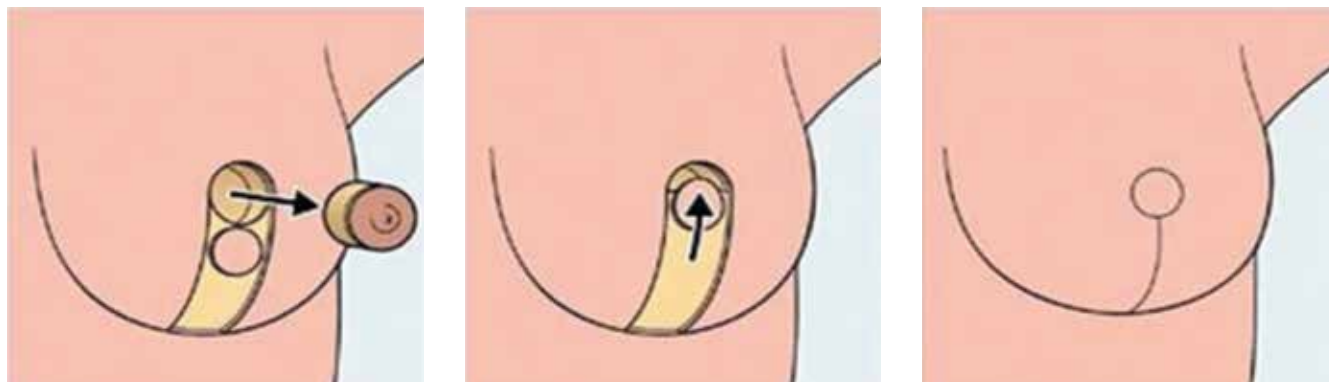


Рис. 11. Онкопластическая резекция молочной железы с использованием техники A. Grisotti

Fig. 11. Oncoplastic breast resection using the Grisotti technique



Рис. 12. Онкопластическая резекция молочной железы с использованием BSW-пластики

Fig. 12. Oncoplastic breast resection using the BSW-plasty

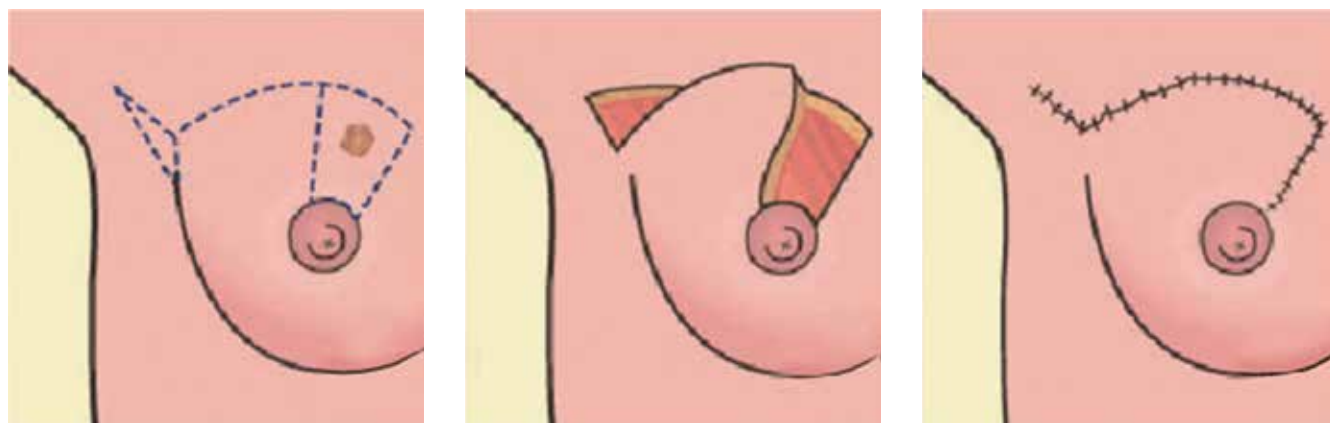


Рис. 13. Онкопластическая резекция скользящим дермоглангулярным лоскутом молочной железы с Z-образным разрезом

Fig. 13. Oncoplastic resection with a sliding dermoglandular flap using a Z-shaped incision

в 147 случаях, в нижненаружном — в 25, в нижне-внутреннем — в 18, в верхне-внутреннем — в 38, в центральном — 15, на границе верхних — в 32, на границе нижних — в 18, на границе наружных — в 29, на границе внутренних — в 9 случаях. Радикальная резекция в классическом варианте выполнена 154 (46,52 %) больным. Онкопластические резекции выполнены в 177 (53,48 %) случаях. Модификация онкопластической резекции по Hall-Findlay применена у 37 больных, из которых в 16 случаях использована верхнемедиальная glandулярная ножка, в 4 — верхнелатеральная, в 7 — комбинированная, в 7 — комбинированная кожно-гlandулярная, в 3 — комбинированная раздельная. Вариант онкопластической резекции с разрезом в виде перевернутой буквы Т применен у 69 больных: у 22 — с использованием верхней glandулярной ножки, у 44 — с использованием нижней, у 3 — с использованием комбинированной единой, у 1 пациентки выполнена модификация по Hammond. Онкопластическая резекция «round block» выполнена в 25 случаях, резекция «bat wing» — в 12, S-пластика — в 22, модификация M. Lejour — в 6, техника A. Grisotti — в 4, кожно-мышечный торакодорзальный лоскут использован в 1 случае; 50 (28 %) больным при онкопластических резекциях одномоментно была

выполнена редукционная маммопластика с контралатеральной стороны. Среднее число койко-дней — 13. Всем больным было рекомендовано в послеоперационном периоде проведение лучевой терапии, лекарственного лечения в зависимости от стадии заболевания и данных иммуногистохимического исследования.

При сроке наблюдения 2,5 года выявлены 2 (0,6 %) локальных рецидива в реконструированной молочной железе. С эстетической точки зрения результаты следующие: в 65 % случаев получены отличные косметические результаты, в 30 % — хорошие, в 5 % — удовлетворительные. Лучший эстетический результат наблюдался у больных с контралатеральной симметризирующей маммопластикой.

Авторы отмечают, что онкопластические резекции при РМЖ являются адекватной и во многих случаях лучшей альтернативой радикальным резекциям в классическом варианте, сопровождаются удалением большего объема glandулярной ткани в случаях Т-инвертированных модификаций. Данные варианты вмешательств способствуют улучшению эстетических результатов хирургического лечения, психологической и социальной адаптации больных РМЖ.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что современная хирургия РМЖ разнообразна. Технические возможности позволяют во всех случаях выбрать

оптимальный вариант вмешательства как в зависимости от максимального радикализма, так и с учетом достижения максимального эстетического результата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клиническая маммология: практическое руководство. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летагина. М.: АБВ-пресс, 2010. 154 с. [Clinical mammology: practical guideline. Eds.: M.I. Davydov, V.P. Letyagin. Moscow: ABV-press, 2010. 154 p. (In Russ.)].
2. Veronesi U., Costa A. In: Breast cancer: from biology to therapy. Eds.: F. Squartini, G. Bevilacqua, P.F. Conte, A. Surbone. New York: The New York Academy of Sciences, 1993. 698 p.
3. Veronesi U., Luini A., Galimber V., Zurrida S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan cancer Center trials. World J Surg 1994;18(1):70–5. PMID: 8197779.
4. Золтан Я. Реконструкция женской молочной железы. Будапешт: Издательство Академии наук Венгрии, 1989. 196 с. [Zoltan Ya. Female breast reconstruction. Budapest: Publishing of the Hungarian Academy of Sciences, 1989. 196 p. (In Russ.)].
5. Toth B.A., Glafkides M.C. Immediate breast reconstruction with deepithelialized TRAM-flaps: techniques for improving breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 1990;85(6):967–70. PMID: 2161547.
6. Kroll S.S., Khoo A., Singletary S.E. et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up. Plast Reconstr Surg 1999;104(2):421–5. PMID: 10654685.
7. Ермошкова М.В., Чиссов В.И., Усов А.В. и др. Применение биологических и синтетических материалов при реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы. Исследования и практика в медицине 2017;4(1):23–32. [Ermoschenkova M.V., Chissov V.I., Usov A.V. et al. Biological and synthetic materials in reconstructive plastic surgery for breast cancer. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research'n Practical Medicine Journal 2017;4(1):23–32. (In Russ.)].
8. Clough K.B., Kaufman G.J., Nos C. et al. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. Ann Surg Oncol 2010;17(5):1375–91. PMID: 20140531. DOI: 10.1245/s10434-009-0792-y.
9. Clough K.B., Lewis J.S., Couturaud B. et al. Oncoplastic techniques allow for extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. Ann Surg Oncol 2003;237(1):26–34. PMID: 12496527. DOI: 10.1097/01.SLA.0000041230.77663.22.
10. Онкопластическая хирургия молочной железы. Под ред. А.Д. Каприна, А.Д. Зикиряходжаева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 312 с. [Oncoplastic breast surgery. Eds.: A.D. Kaprin, A.D. Zikiryakhodzaev. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 312 p. (In Russ.)].
11. Schrenk P., Huemer G.M., Sir A. et al. Tumor quadrantectomy combined with reduction mammoplasty for the treatment of breast cancer. Europ Surg 2006;38(6):424–32.
12. Исмагилов А.Х., Ванесян А.С., Хамитов А.Р., Камалетдинов И.Ф. Онкопластическая хирургия молочной железы: основы, классификация, алгоритм выполнения. Опухоли женской репродуктивной системы 2014;(4):37–45. [Ismagilov A.Kh., Vanesyan A.A., Khamitov A.R., Kamaletdinov I.F. Oncoplastic breast surgery: basics, classification and algorithms. Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2014;(4):37–45. (In Russ.)].
13. Хамди М., Хаммонд Д., Нахай Ф. Вертикальная маммопластика. М.: ООО «Биоконцепт», 2012. С. 150. [Hamdi M., Hammond D., Nahai F. Vertical scar mammoplasty. Moscow: Biokontsept LLC, 2012. P. 150. (In Russ.)].
14. Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К. Онкопластическая резекция молочной железы скользящим дермоглангулярным лоскутом с Z-образным разрезом. Исследования и практика в медицине 2017;4(2):68–74. [Rasskazova E.A., Zikiryakhodzaev A.D., Saribekyan E.K. Oncoplastic breast resection with a sliding dermoglandular flap using a Z-shaped incision. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research'n Practical Medicine Journal 2017;4(2):68–74. (In Russ.)].
15. Тукмаков А.Ю., Ермошкова М.В., Зикиряходжаев А.Д. Онкопластические резекции при раке молочной железы. Материалы I Национального конгресса «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». М., 2016. [Tukmakov A.Yu., Ermoschenkova M.V., Zikiryakhodzaev A.D. Oncoplastic resection in breast cancer. Proceedings of the 1st national congress "Reproductive organ oncology: from prevention and early diagnosis to effective treatment". Moscow, 2016. (In Russ.)].

Вклад авторов

И.К. Воротников: научная консультация, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
В.П. Летагин: научная консультация, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
И.В. Высоцкая: научная консультация, редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
В.Ю. Сельчук: научная консультация, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
Д.А. Буров: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи;
А.В. Павлов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

I.K. Vorotnikov: scientific consultation, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
V.P. Letyagin: scientific consultation, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
I.V. Vysotskaya: scientific consultation, article editing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

V.Yu. Sel'chuk: scientific consultation, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
D.A. Burov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article editing;
A.V. Pavlov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Роль овариальной супрессии в терапии раннего гормоночувствительного рака молочной железы

И.А. Королева, М.В. Копп

Кафедра клинической медицины последипломного образования Медицинского университета «Реавиз»;
Россия, 443001 Самара, ул. Чапаевская, 227

Контакты: Ирина Альбертовна Королева korolevaia_samara@mail.ru

Овариальная супрессия (ОС) является эффективным методом терапии гормоночувствительного рака молочной железы. Комбинация ОС и тамоксифена при раке молочной железы эффективнее, чем каждый из этих методов, применяемый в виде монотерапии. В ряде клинических исследований была подтверждена необходимость медикаментозной ОС больным гормоноположительным операбельным раком молочной железы, которые сохранили менструальную функцию, в составе адъювантной гормонотерапии в течение 5 лет. Назначение лекарственной ОС на период адъювантной химиотерапии позволяет сохранить фертильность пациенток.

Ключевые слова: рак молочной железы, гормональная терапия, овариальная супрессия, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, тамоксифен, эксеместан

Для цитирования: Королева И.А., Копп М.В. Возможности овариальной супрессии при терапии раннего гормоночувствительного рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;15(2):54–60.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-54-60

The role of ovarian suppression in the treatment of early-stage hormone-sensitive breast cancer

I.A. Koroleva, M.V. Kopp

Department of Clinical Medicine in Postgraduate Education, Medical University «Reaviz»; 227 Chapaevskaya St.,
Samara 443001, Russia

Ovarian suppression (OS) is an effective method of treating hormone sensitive breast cancer. The combination of OS and tamoxifen in breast cancer is more effective than any of these methods used as monotherapy. A number of clinical trials confirmed the need for OS chemotherapy in patients with hormone-positive operable breast cancer, because women retained their menstrual function for 5 years. OS chemotherapy during adjuvant chemotherapy allows preserving fertility in patients with breast cancer.

Key words: breast cancer, hormone therapy, ovarian suppression, gonadotropin-releasing hormone analogues, tamoxifen, exemestane

For citation: Koroleva I.A., Kopp M.V. The role of ovarian suppression in the treatment of early-stage hormone-sensitive breast cancer. Opuhohi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;15(2):54–60.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости у женщин. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. число новых случаев РМЖ превысит 2 млн. По данным, которые были доложены на ASCO 2016 г., в США около 20 % больных РМЖ в момент установления диагноза были моложе 50 лет [1]. В Российской Федерации число женщин, у которых впервые выявлен РМЖ, за последние 10 лет увеличивается ежегодно в среднем на 3,6 %, при этом 53 % пациенток находятся в возрастной группе моложе 60 лет [2]. Гормональная терапия (ГТ) РМЖ стала первым нехирургическим методом лечения этого вида рака, первое сообщение G. Beatson о регрессе опухоли молочной железы у нескольких пациенток после овариэктомии было сделано в 1896 г. [3]. ГТ гормоночувствительного

РМЖ представляет собой патогенетический метод лечения и является активно развивающимся направлением. В рекомендациях Национальной сети многопрофильных онкологических центров США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) указано, что у многих женщин, страдающих гормоночувствительным РМЖ, удается добиться хорошего лечебного эффекта при последовательном применении нескольких режимов ГТ [4]. ГТ считается эффективным методом лечения метастатического РМЖ даже при наличии висцеральных метастазов (в отсутствие висцерального криза) [5].

Основная цель ГТ независимо от механизма действия конкретного препарата — уменьшение стимулирующего влияния эстрогенов на гормоночувствительную опухоль молочной железы. Для достижения этой цели необходимо либо существенно снизить концентрацию

эстрогенов в крови, либо заблокировать рецепторы эстрогенов (РЭ) в опухолевых клетках. Как известно, основным источником эстрогенов в организме менструирующей женщины — яичники, поэтому подавление их функции является важной составной частью ГТ у пациенток, не достигших стойкой менопаузы.

Способы достижения овариальной супрессии

Для достижения овариальной супрессии (ОС) могут использоваться следующие методы: хирургический, лучевой, медикаментозный. Исторически наиболее старым методом устранения овариальной функции и одновременно первым методом ГТ является овариэктомия, которая начала использоваться для лечения РМЖ более 100 лет назад, т. е. задолго до открытия гормональных рецепторов. Открытие РЭ позволило выделить целевую популяцию больных и существенно повысить эффективность данного вида терапии (по данным некоторых авторов, частота лечебных эффектов у больных гормоночувствительным РМЖ может достигать 80 %) [6, 7]. С появлением лучевой терапии добавился метод лучевой кастрации, а в дальнейшем открытие и синтез аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) сделали доступным метод лекарственной ОС.

Хирургическая кастрация является ведущим методом достижения ОС при метастатическом гормонозависимом РМЖ, особенно в тех странах, где по экономическим соображениям невозможно обеспечить больным длительную лекарственную ОС. Наличие метастатической болезни, во-первых, исключает перспективу деторождения, а во-вторых, может требовать длительного, иногда в течение нескольких лет, подавления функции яичников, поэтому необратимый вариант ОС в данной ситуации является допустимым, а в ряде случаев даже предпочтительным (в отличие от адъювантной ГТ, при которой крайне важно сохранить функцию яичников и фертильность).

Экономическая целесообразность и надежность метода не единственные аргументы в пользу выполнения овариэктомии в данной ситуации. Существует еще один важный аспект, связанный с возможным метастатическим поражением яичников, которое при РМЖ обнаруживается в 10–20 % случаев аутопсий и в 30 % случаев при хирургическом удалении придатков матки. В целом же около 7 % односторонних и 10 % двусторонних опухолей яичников, обнаруженных во время хирургического вмешательства, являются метастатическими [8–11]. В связи с этим при подозрении на опухолевое поражение яичника (яичников) у больной метастатическим гормонозависимым РМЖ целесообразно выполнение овариэктомии, которая, наряду с ОС, позволит уточнить диагноз (исключить или подтвердить первичный рак яичников). При наличии гинекологических показаний к удалению матки

(например, по поводу фибромиомы больших размеров) у больных гормонозависимым метастатическим РМЖ целесообразно произвести одновременное удаление матки и придатков.

Лучевая терапия как метод лечения РМЖ в качестве адъювантной терапии впервые начала применяться более 70 лет назад, данные первых нерандомизированных исследований были противоречивыми [12].

Облучение яичников было крайне привлекательным для онкологов в силу простоты исполнения и возможности амбулаторного лечения. К сожалению, эффективность лучевой терапии не достигает 100 %, т. е. стандартное облучение яичников не всегда приводит к снижению уровня циркулирующих эстрогенов до постменопаузального, а наступление ОС зависит не только от дозы, но и от возраста пациентки. В различных исследованиях было показано, что менструальный цикл после облучения яичников восстанавливался у 13 % женщин, а в группе пациенток молодого возраста — у 35 % [13, 14].

ГнРГ является главным связующим звеном между корой головного мозга и гипофизом в регуляции функции половых желез. Он вырабатывается в гипоталамусе и стимулирует высвобождение гипофизарных гонадотропинов — лютеинизирующего и фолликулостимулирующего (ФСГ), которые, в свою очередь, стимулируют выработку эстрогенов яичниками. Синтетические аналоги ГнРГ обладают более высокой аффинностью к рецепторам ГнРГ в гипофизе и более устойчивы, чем эндогенный ГнРГ. При длительном воздействии аналогов ГнРГ на соответствующие рецепторы гипофиза происходит их десенситизация, обуславливающая рефрактерность к воздействию эндогенного ГнРГ. Первоначально аналоги ГнРГ приводят к резкому подъему уровня гонадотропинов и, соответственно, эстрогенов, что может вызвать «опухолевую вспышку». В дальнейшем в течение 2–3 нед уровень циркулирующих эстрогенов постепенно снижается до менопаузального [15, 16].

На территории Российской Федерации для лечения РМЖ используются следующие аналоги ГнРГ: трипторелин 3,75 мг, гозерелин 3,6 мг, бусерелин 3,75 мг, лейпрорелин 3,75 мг, которые рекомендуется вводить 1 раз в 4 нед.

Основным преимуществом данного метода ОС является обратимость: при прекращении введения аналогов ГнРГ функция яичников восстанавливается. Обратимость ОС представляет особый интерес при лечении больных ранним РМЖ, имеющих перспективу деторождения и желающих сохранить фертильность. Восстановление функции яичников по окончании адъювантной ГТ важно и с точки зрения профилактики долгосрочных побочных эффектов ранней менопаузы (остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания).

Ряд авторов указывают на необходимость мониторинга уровня эстрадиола на фоне лекарственной ОС аналогами ГнРГ каждые 3–6 мес терапии данными препаратами, поскольку имеются наблюдения, когда у больных (чаще у женщин молодого возраста) после снижения уровня эстрадиола до менопаузального на фоне терапии аналогами ГнРГ и ингибиторами ароматазы через несколько месяцев уровень эстрадиола возвращался к нормальному [17].

ОС может наступить вследствие системной цитотоксической химиотерапии (ХТ), однако у каждой конкретной пациентки достижение ОС в этой ситуации непредсказуемо. Степень токсического воздействия химиопрепаратов на яичники зависит от препарата и его дозы, а также от возраста пациентки. Наиболее часто к возникновению аменореи приводит использование алкилирующих препаратов. В среднем у 40 % женщин в возрасте до 40 лет и у 90 % женщин старше 40 лет после цитотоксической ХТ по поводу РМЖ наступает стойкая необратимая менопауза [18]. Поскольку ОС, наступившая вследствие цитотоксической ХТ, может носить обратимый характер, необходимы контроль уровней эстрадиола и ФСГ в динамике или надежное подавление функции яичников в том случае, если планируется назначение эндокринных препаратов, разрешенных к применению только у больных в менопаузе. Следует подчеркнуть также, что при использовании методов ОС, допускающих возможность неполного подавления функции яичников или обратимый характер воздействия, аменорея не является симптомом, достаточным для констатации стойкой менопаузы, диагноз которой должен быть подкреплён определением уровней ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови [19].

Овариальная супрессия в качестве адъювантной терапии раннего рака молочной железы

Адъювантная ГТ показана всем больным РМЖ при выявлении гормоноположительного статуса опухоли независимо от стадии, возраста пациентки и функции яичников [19]. Тамоксифен является наиболее часто назначаемым препаратом для адъювантной ГТ. Тамоксифен – селективный модулятор РЭ. По сути, он является первым таргетным препаратом в лечении РМЖ. Благодаря своему механизму действия тамоксифен может применяться независимо от менопаузального статуса пациенток. Эффективность тамоксифена в качестве препарата адъювантной ГТ была продемонстрирована в крупных метаанализах. В метаанализе 55 клинических исследований было показано, что прием тамоксифена на протяжении 5 лет у женщин моложе 50 лет приводит к снижению относительного риска (ОР) рецидива болезни на 45 % и к снижению ОР смерти на 32 % [20].

В кооперированном исследовании IBCSGT13-93 прием тамоксифена снижал ОР рецидива на 41 % [21].

Важнейшим вопросом адъювантной ГТ является целесообразность ОС у молодых пациенток. В метаанализе 16 исследований Early Breast Cancer Overview Group была продемонстрирована высокая эффективность адъювантной ОС в сочетании с тамоксифеном у больных РМЖ моложе 40 лет [22]. Полученные данные о преимуществе адъювантной ГТ ингибиторами ароматазы по сравнению с тамоксифеном у пациенток в менопаузе [23] потребовали изучения ингибиторов ароматазы в сочетании с ОС у молодых пациенток. Результаты 2 крупных исследований SOFT и TEXT изменили взгляды медицинского сообщества на роль лекарственной ОС в адъювантной терапии РМЖ, были внесены изменения в клинические рекомендации ASCO, ESMO, NCCN [24].

В исследовании SOFT ($n = 3066$) у пациенток в пременопаузе сравнивали 3 режима адъювантной ГТ длительностью по 5 лет: тамоксифен, тамоксифен + ОС и эксеместан + ОС. В исследование включали пациенток, получивших радикальное хирургическое лечение, с сохраненной функцией яичников, в том числе после завершения адъювантной ХТ. ОС достигалась введением трипторелина каждые 28 дней, но разрешалась хирургическая и лучевая кастрация [25]. В исследовании TEXT ($n = 2674$) проводили прямое сравнение 2 режимов адъювантной ГТ длительностью по 5 лет: тамоксифен + ОС и эксеместан + ОС. Для достижения ОС использовали только трипторелин. Адъювантная ХТ в исследовании TEXT проводилась после рандомизации пациенток на фоне ОС [26]. Известно, что эффективность адъювантных режимов лекарственной терапии демонстрируется при достаточно длительных периодах наблюдения. Именно поэтому с очень большим интересом были встречены результаты 8-летнего наблюдения в исследовании SOFT. Эти результаты были доложены на SABCS-2017 (The San Antonio Breast Cancer Symposium 2017). Через 8 лет наблюдения было выявлено достоверное увеличение безрецидивной выживаемости (БРВ) в группе больных, получавших тамоксифен + ОС, по сравнению с группой больных, получавших один тамоксифен: 83,2 % против 78,9 % соответственно. Увеличение 8-летней БРВ составило 4,3 %, отмечено снижение ОР рецидива на 24 % независимо от проведения ХТ [27]. Для анализа значения ОС пациентки были разделены на подгруппы низкого, промежуточного и высокого риска на основании возраста пациенток, статуса лимфатических узлов (меньше или больше 4 вовлеченных лимфатических узлов), степени злокачественности опухоли. У пациенток, получавших адъювантную терапию (группа высокого риска рецидива), польза от добавления ОС к тамоксифену была выше, чем в группе низкого риска: 5,2 % против 3,2 % соответственно. Восемилетняя БРВ оказалась максимальной в группе эксеместан + ОС и составила 85,9 %, снижение ОР

рецидива — 35 %. При оценке общей выживаемости было показано, что в группе тамоксифен + ОС общая выживаемость составила 93,3 % против 91,5 % в группе тамоксифена ($p < 0,05$), это соответствовало снижению ОР смерти на 33 %. В подгруппе пациенток после ХТ снижение ОР смерти составило 41 %. Объединенный анализ исследований SOFT и TEXT при 8-летнем наблюдении продемонстрировал достоверное различие БРВ в группах эксеместан + ОС и тамоксифен + ОС: 86,8 % против 82,8 % соответственно ($p = 0,0006$), снижение ОР рецидива — 23 %. Различия в общей выживаемости выявлены не были. Нежелательные явления в группах различались, так, в группе пациенток, получавших эксеместан + ОС, чаще развивались остеопороз (15 % против 7 %) и переломы (1,6 % против 1 %), а в группе больных, получавших тамоксифен + ОС, чаще встречались тромбозы (2,3 % против 1,2 %), приливы III степени (12 % против 10 %) и рак эндометрия (9 случаев против 4) [28]. Исследователи констатировали, что 23 % пациенток в группе тамоксифен + ОС и 21 % пациенток в группе эксеместан + ОС досрочно прекратили терапию трипторелином. Прием эксеместана закончили досрочно 28 % больных [29, 30]. На основании данных исследований SOFT и TEXT был предложен следующий алгоритм выбора адъювантной ГТ больным гормоночувствительным РМЖ в пременопаузе (см. рисунок) [31].

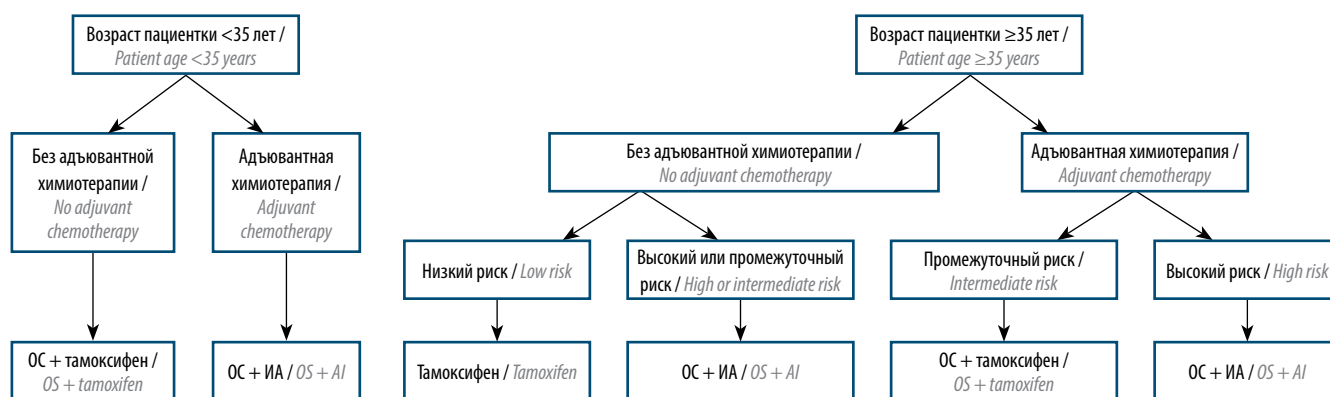
Овариальная супрессия как способ сохранения фертильности

Влияние ХТ на яичники изучалось в ряде исследований. Основными вопросами для изучения являлись риск восстановления функции яичников после наступления менопаузы на фоне адъювантной ХТ и сохранение фертильности пациенток. В исследовании DATA ($n = 329$), включавшем больных РМЖ с установленной аменореей в результате проведения ХТ, было

показано, что у 12 % больных в течение 30 мес произошло восстановление функции яичников после назначения им анастрозола, причем средний возраст 5,1 % пациенток с восстановившейся функцией яичников на момент начала терапии анастрозолом составлял более 50 лет [32]. Настороженное отношение к аменорее, наступившей на фоне адъювантной ХТ, оправдано прежде всего при назначении адъювантной ГТ ингибиторами ароматазы, поскольку менопауза является обязательным условием для их применения. Определение уровней эстрогенов и ФСГ позволяет подтвердить наличие менопаузы у данных пациенток [19].

Улучшение отдаленных результатов лечения РМЖ, изменение отношения к данной патологии как в медицинском сообществе, так и обществе в целом привели к изменению отношения к сохранению фертильности пациенток с РМЖ. Желание женщины иметь ребенка после радикального лечения РМЖ в настоящее время воспринимается как обычная ситуация. В международных рекомендациях по сохранению фертильности у женщин со злокачественными образованиями режимы противоопухолевой терапии разделяют по степени риска развития бесплодия. Наиболее часто применяемый в адъювантной ХТ режим АС × 4 цикла + таксаны является режимом промежуточного риска (40–60 %) наступления необратимой аменореи (табл. 1) [30].

Кроме того, в данных рекомендациях была определена роль ОС с применением аналогов ГнРГ для сохранения фертильности. Применение аналогов ГнРГ было признано «надежной стратегией для сохранения функции яичников и фертильности, по крайней мере у больных РМЖ, с учетом наличия новых данных, касающихся безопасности и эффективности данного метода (уровень достоверности высокий — IA)» [30]. На Конгрессе в Сан-Антонио были представлены данные метаанализа 5 крупных рандомизированных



Алгоритм адъювантной гормональной терапии у больных раком молочной железы в пременопаузе. ОС — овариальная супрессия, ИА — ингибиторы ароматазы [31]

Algorithm of adjuvant hormone therapy in premenopausal women with breast cancer. OS — ovarian suppression, AI — aromatase inhibitors [31]

Таблица 1. Риск развития бесплодия, связанный с приемом противоопухолевых препаратов [30]

Table 1. Risk of infertility associated with the use of anticancer drugs [30]

Степень риска Risk grade	Тип противоопухолевого лечения (у женщин) Type of anticancer therapy (in women)
Высокий риск (>60 % риск развития необратимой аменореи у женщин, длительная азооспермия у мужчин) High risk (>60 % risk of irreversible amenorrhea in women, long-term azoospermia in men)	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с циклофосфамидом/облучение всего тела Hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide/radiotherapy to the whole body Дистанционная лучевая терапия на область, захватывающую яичники External beam radiotherapy affecting the areas of the ovaries CMF, CEF, CAF, TAC × 6 циклов у женщин в возрасте ≥40 лет CMF, CEF, CAF, TAC × 6 cycles in women aged ≥40 years
Промежуточный риск (40–60 % риск необратимой аменореи у женщин, вероятность азооспермии у мужчин, особенно при применении других стерилизующих агентов) Intermediate risk (40–60 % risk of irreversible amenorrhea in women, probability of azoospermia in men, especially when using other sterilizing agents)	BEACOPP CMF, CEF, CAF, TAC × 6 циклов у женщин в возрасте 30–39 лет CMF, CEF, CAF, TAC × 6 cycles in women aged 30–39 years AC × 4 цикла у женщин в возрасте ≥40 лет AC × 4 cycles in women aged ≥40 years AC или EC × 4 цикла + таксаны AC or EC × 4 cycles + taxanes
Низкий риск (<20 % риск необратимой аменореи у женщин, только временное сокращение количества сперматозоидов у мужчин, особенно при отсутствии применения других стерилизующих агентов) Low risk (<20 % risk of irreversible amenorrhea in women, only temporary reduction of sperm count in men, especially in the absence of other sterilizing agents)	ABVD у женщин в возрасте ≥32 лет ABVD in women aged ≥32 years CHOP × 4–6 циклов CHOP × 4–6 cycles CVP AML-терапия (антрациклины/цитарабин) AML-therapy (anthracyclines/cytarabine) ALL-терапия (многокомпонентная) ALL-therapy (multicomponent) CMF, CEF, CAF, TAC × 6 циклов у женщин ≤30 лет CMF, CEF, CAF, TAC × 6 cycles in women aged ≤30 years AC × 4 цикла у женщин в возрасте ≤40 лет AC × 4 cycles in women aged ≤40 years
Очень низкий риск или отсутствие риска (риск необратимой аменореи у женщин, временное сокращение количества сперматозоидов у мужчин, но возможны аддитивные эффекты) Very low risk or no risk (risk of irreversible amenorrhea in women, temporary reduction of sperm count in men; however, additive effects are possible)	ABVD у женщин в возрасте ≤32 лет ABVD in women aged ≤32 years Метотрексат Methotrexate 5-фторурацил 5-fluorouracil Винкристин Vincristine Тамоксифен Tamoxifen
Степень риска неизвестна (риск необратимой аменореи у женщин, влияние на продукцию сперматозоидов у мужчин) Unknown risk (risk of irreversible amenorrhea in women, impact on sperm production in men)	Моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб, цетуксимаб и т. д.) Monoclonal antibodies (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab etc.) Ингибиторы тирозинкиназ (эрлотиниб, иматиниб и т. д.) Tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, imatinib etc.)

исследований по применению трипторелина во время проведения адъювантной ХТ у больных операбельным РМЖ. Частота преждевременной недостаточности яичников была значимо ниже в группе больных, получавших трипторелин: 14,1 % против 30,9 % в группе только ХТ (ОР 0,38; 95 % доверительный интервал 0,26–0,57; $p < 0,001$). Число спонтанных беременностей было выше: 10,3 % против 5,5 % (ОР 1,83; 95 % доверительный интервал 1,06–3,15; $p = 0,03$) (табл. 2) [31].

Заключение

ОС при терапии РМЖ может достигаться как необратимыми методами (билатеральная овариэктомия, лучевая терапия), так и обратимыми — путем назначения аналогов ГнРГ (медикаментозная ОС).

Медикаментозная ОС с помощью введения аналогов ГнРГ не всегда обладает 100 % эффективностью. Для контроля менопаузального уровня гормонов необходимо определять уровень эстрадиола каждые 2–3 мес терапии.

Таблица 2. Частота наступления беременности в группах пациенток, получавших химиотерапию + аналог гонадотропин-рилизинг-гормона или только химиотерапию (группа контроля) [31]

Table 2. Frequency of pregnancy in patients receiving chemotherapy + gonadotropin-releasing hormone analogue or chemotherapy only (control group) [31]

Показатель Parameter	Группа химиотерапии + аналог гонадотропин-рилизинг-гормона (n = 37) Group of chemotherapy + gonadotropin-releasing hormone analogue (n = 37)	Группа контроля (n = 20) Control group (n = 20)
Возраст (лет), n (%): Age (years), n (%):		
≤40	37 (100)	20 (100)
≥41	0	0
Статус рецепторов эстрогенов, n (%): Estrogen receptor status, n (%):		
положительный positive	6 (16,2)	2 (10,0)
отрицательный negative	31 (83,8)	18 (90,0)

У пациенток с операбельным ранним гормоно-положительным РМЖ добавление ОС аналогами ГнРГ к режиму адъювантной ГТ тамоксифеном или эксеместаном эффективнее, чем монотерапия тамоксифеном. Режим ОС + эксеместан дает преи-

мущество по БРВ по сравнению с режимом ОС + тамоксифен.

Для сохранения фертильности больным РМЖ при проведении адъювантной ХТ показано назначение аналогов ГнРГ на весь период ХТ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- DeSantis C., Ma J., Bryan L., Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2014;64(1):52–62. PMID: 24114568. DOI: 10.3322/caac.21203.
- Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 38–43. [Chissov V.I., Daryalova S.L. Oncology. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. Pp. 38–43. (In Russ.)].
- Beatson G. On the treatment of inoperable 10 cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment of illustrative cases. Trans Med Chir Soc Edinb 1896;15:153–79. PMID: 29584099.
- KNCCN Clinical Practice Guidelines: breast cancer. Version 2.2016. Available at: <https://www.nccn.org>.
- Cardoso F., Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer(ABC2). Breast 2014;23(5): 489–502. PMID: 25244983. DOI: 10.1016/j.breast.2014.08.009.
- Conte C.C., Nemoto T., Rosner D., Dao T.L. Therapeutic oophorectomy in metastatic breast cancer. Cancer 1989;64(1):150–3. PMID: 2731111.
- Oriana S., Bohm S., Baeli A. et al. Clinical response and survival according to estrogen receptor levels after bilateral ovariectomy in advanced breast cancer. Eur J Surg Oncol 1989;15(1):39–42. PMID: 2917664.
- Petru E., Pickel H., Heydarfadaei M. et al. Non-genital cancers metastatic to ovary. Gynecol Oncol 1992;44(1):83–6. PMID: 1730431.
- Mazur M.T., Hsueh S., Gersell D.J. Metastases to the female genital tract. Analysis of 325 cases. Cancer 1984;53(9):1978–84. PMID: 6322966.
- Le Bouedec G., de Latour M., Levrel O., Dauplat J. Tumeurs de Krukenberg d'origine mammaire. Press Med 1997;26:454–8.
- Arora R.S., Patel S.M., Sinha V. Nongenital cancers metastatic to the ovary: our experience. GCSMC J Med Sci 2015;4(2):102–7.
- Clarke M.J. Ovarian ablation in breast cancer, 1896 to 1998: milestones along hierarchy of evidence from case report to Cochrane review. BMJ 1998; 317(7167):1246–8. PMID: 9794874.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. Lancet 1996;348(9036):1189–96. PMID: 8898035.
- Lees A.W., Giuffre C., Burns P.E. et al. Oophorectomy versus radiation ablation of ovarian function in patients with metastatic carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1980;151(6):721–4. PMID: 7444722.
- Limonta P., Montagnani M.M., Moretti R.M. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. Expert Opin Investig Drugs 2001;10(4):709–20. PMID: 11281820. DOI: 10.1517/13543784.10.4.709.
- Harvey H.A., Lipton A., Max D.T. et al. Medical castration produced by the GnRH analogue leuprolide to treat metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1985;3(8):1068–72. PMID: 3926958. DOI: 10.1200/JCO.1985.3.8.1068.
- Papakonstantinou A., Foukakis T., Rodriguez-Wallberg K.A., Bergh J. Is estradiol monitoring necessary in women receiving ovarian suppression for breast cancer? J Clin Oncol 2016;34(14):1573–9. PMID: 26951320. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.3493.
- Bines J., Oleske D.M., Cobleigh M.A. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 1996;14(5):1718–29. PMID: 8622093. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.5.1718.
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной

- железы. Злокачественные опухоли 2016;4(спецвыпуск 2):97–122. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Practical guidelines for invasive breast cancer chemotherapy. Malignant tumors 2016;4 (special issue 2):97–122. (In Russ.)].
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351(9114):1451–67. PMID: 9605801.
 21. International Breast Cancer Study Group, Colleoni M., Gelbert S. et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13–93. *J Clin Oncol* 2006;24(9):1332–41. PMID: 16505417. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.0783.
 22. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview Group, Cuzick J., Ambrosine L. et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369(9574):1711–23. PMID: 17512856. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)660778–8.
 23. The ATAC Trialists Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal woman with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002;359(9324):2131–9. PMID: 12090977.
 24. CG ESMO 2015, CG ASCO 2016, CG NCCN 2014.
 25. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(5):436–46. PMID: 25495490. DOI: 10.1056/NEJMo1412379.
 26. Pagani O., Regan M.M., Walley B.A. et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;37192:107–18. PMID: 24881463. DOI: 10.1056/NEJMo1404037.
 27. Fleming G., Francis P.A., Lang I. et al. Randomized comparison of adjuvant tamoxifen (T) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): update of the SOFT trial. *SABCS-2017. Abstr. GS4–03*.
 28. Pagani O., Regan M.M., Fleming G.F. Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs. tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor positive (HR+) early breast cancer (BC): update of the combined TEXT and SOFT trials. *SABCS-2017. Abstr. GS4–02*.
 29. Lambertini M., Viglietti G., de Azambuja E. Controversies in oncology: which adjuvant endocrine therapy is to be given to premenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer? *ESMO OPEN* 2018;3: e000350. DOI: 10.1136/esmoopen-2018–000350.
 30. Lambertini M. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Medicine* 2016;14:1. PMID: 26728489. DOI: 10.1186/s12916-015-0545-7.
 31. Lambertini M. Pooled analysis of five randomized trial investigating temporary ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs during chemotherapy as a strategy to preserve ovarian function and fertility in premenopausal early breast cancer patients. *SABCS-2017. Abstr. GS4–01*.
 32. Van Hellemond I.E.G., Vriens I.J.H., Peer P.G.M. et al. Ovarian function recovery during anastrozole in breast cancer patients with chemotherapy-induced ovarian function failure. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(12). PMID: 29546343. DOI: 10.1093/jnci/djx074.

Вклад авторов

И.А. Королева, М.В. Копп: обзор публикаций по теме статьи с оценкой их актуальности, написание текста рукописи.

Authors' contributions

I.A. Koroleva, M.V. Kopp: review of publications of the article's theme with an assessment of their relevance, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 30.05.2018. **Принята к публикации:** 28.06.2018.

Article received: 30.05.2018. **Accepted for publication:** 28.06.2018.

Профилактика и мониторинг кардиоваскулярных осложнений у больных люминальным HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы

Н.А. Козьявин¹, Т.Ю. Семиглазова^{1, 2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Татьяна Юрьевна Семиглазова tsemiglazova@mail.ru,
Никита Александрович Козьявин kozjavin-nikita@mail.ru

Дисфункция миокарда, сердечная недостаточность и удлинение интервала QTc могут являться опасными и значимыми кардиоваскулярными осложнениями в процессе системного лечения больных с люминальным HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы. Контроль развития подобных осложнений требует проведения специального мониторинга, особенно при внедрении в практику новых лекарственных препаратов. Знание особенностей развития, диагностики, профилактики и лечения кардиоваскулярных осложнений является важным для выбора оптимальной тактики ведения больных.

Ключевые слова: дисфункция миокарда, сердечная недостаточность, удлинение интервала QTc, циклинзависимые киназы, люминальный HER2-отрицательный метастатический рак молочной железы

Для цитирования: Козьявин Н.А., Семиглазова Т.Ю. Профилактика и мониторинг кардиоваскулярных осложнений у больных люминальным HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;15(2):61–71.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-61-71

Prevention and monitoring of cardiovascular complications in patients with luminal HER2-negative metastatic breast cancer

N.A. Koz'yavin¹, T. Yu. Semiglazova^{1, 2}

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Myocardial dysfunction, heart failure and prolongation of the QTc interval are dangerous cardiovascular complications associated with systemic treatment for luminal HER2-negative metastatic breast cancer. Special monitoring is required to control such complications, especially when introducing new drugs. Understanding the mechanisms underlying the development of cardiovascular complications as well as diagnostic, prevention, and treatment strategies is important for optimal patient management.

Key words: myocardial dysfunction, heart failure, QTc interval prolongation, cyclin-dependent kinases, luminal HER2-negative metastatic breast cancer

For citation: Koz'yavin N.A., Semiglazova T. Yu. Prevention and monitoring of cardiovascular complications in patients with luminal HER2-negative metastatic breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;15(2):61–71.

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются лидирующими причинами заболеваемости и смертности в Российской Федерации. В 2016 г. у 599 348 человек было впервые выявлено злокачественное новообразование, а у 4 648 600 человек — сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ). При этом

с каждым годом наблюдается неуклонный рост числа впервые выявленных случаев. Так, прирост числа онкологических заболеваний составил 1,7 % в сравнении с 2015 г., а ССЗ — 1,9 %. Велика и смертность от данных заболеваний: в 2016 г. от ССЗ скончалось 904 100 человек, от онкологических — 295 700, при этом отмечается

тенденция к снижению числа умерших больных [1]. Следует отметить, что сопутствующие ССЗ составляют значимую долю коморбидных состояний, снижающих общую выживаемость онкологических больных [2].

Большую роль в структуре онкологической заболеваемости играет рак молочной железы (РМЖ), который является лидирующей онкологической патологией у женщин. В 2016 г. было впервые выявлено 69 100 (или 47,1 на 100 тыс. населения) больных РМЖ, что составляет 21 % от всех случаев рака у женского населения. При этом также наблюдается устойчивая тенденция к увеличению числа первично выявленных случаев [1].

Существенное клиническое значение имеет метастатический РМЖ, который является неизлечимым заболеванием, однако современные лечебные стратегии позволяют сделать его потенциально курабельным и достигнуть значимого регресса. При этом пациенты с люминальным HER2-отрицательным типом метастатического РМЖ относятся к хорошей прогностической группе, однако резистентность к необходимой гормонотерапии является серьезной клинической проблемой.

В связи с этим большой интерес представляет использование потенциальных лекарственных препаратов, которые могли бы помочь преодолеть эту резистентность. Перспективным направлением является использование ингибиторов циклинзависимых киназ (cyclin-dependent kinases, CDK), воздействующих на клеточный цикл. Первые генерации данных препаратов вызывали неселективное ингибирование CDK, что приводило к большому числу неспецифических токсических эффектов. Последние генерации препаратов селективно ингибируют CDK 4/6. Гиперактивация CDK 4/6 приводит к потере контроля над клеточным циклом. Ингибиторы CDK 4/6 препятствуют синтезу ДНК путем блокировки перехода клетки из G1- в S-фазу клеточного цикла. Совместное применение ингибиторов CDK 4/6 с гормонотерапией обеспечивает двойную блокаду передачи сигнала, инициирующего рост клеток опухоли, как на уровне CDK 4/6, так и на уровне рецепторов эстрогенов (estrogen receptors, ER). В настоящее время в клинических исследованиях изучены 3 ингибитора CDK 4/6: палбоциклиб, рибоциклиб (оба препарата зарегистрированы в РФ) и абемациклиб (не зарегистрирован в РФ).

РМЖ и ССЗ имеют сходные предрасполагающие факторы риска: возраст, употребление табака, нерациональное питание, ожирение и малоподвижный образ жизни. У больных РМЖ высок риск развития распространенных ССЗ (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, гипертония), при этом у выживших больных старшего возраста после перенесенного лечения РМЖ вероятность возникновения таких факторов риска ССЗ, как ожирение и дислипидемия,

выше, чем риск рецидива опухоли. Вместе с тем информация относительно профилактики ССЗ и модификации факторов риска во время и после лечения РМЖ ограничена [3]. Также необходимо понимать, что пациенты, перенесшие химиотерапевтическое лечение, лучевую терапию и получавшие таргетную терапию (например, трастузумабом), могут иметь скрытые, недиагностированные ССЗ [4–6]. При этом женщины старшего возраста из этой группы чаще умирают от других болезней, и ССЗ являются наиболее частой причиной [7–9]. Более 20 % пациенток с РМЖ в возрасте 65–74 лет погибают не от прогрессирования основного заболевания, а от сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [10]. У пожилых женщин в постменопаузе риск смертности (вследствие ССЗ) выше, если имелся РМЖ, и, напротив, у женщин без РМЖ в анамнезе он ниже. Этот повышенный риск проявляется примерно через 7 лет после постановки диагноза РМЖ. В течение этого периода целесообразны ранняя диагностика и активное лечение факторов риска ССЗ, поскольку могут снизить вероятность развития самого ССЗ [11].

Кардиоваскулярные осложнения системного противоопухолевого лечения, лучевой терапии в общем могут быть разделены на следующие категории:

- дисфункция миокарда и сердечная недостаточность;
- нарушения сердечной проводимости и ритма, особенно вызванные лекарствами, удлиняющими интервал QT;
- ишемическая болезнь сердца;
- патология клапанов;
- артериальная гипертензия;
- тромбозы и тромбоэмболические осложнения;
- заболевания периферических сосудов и инсульт;
- легочная гипертензия;
- перикардальные осложнения [12].

Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевого лечения РМЖ отражены в табл. 1.

К наиболее серьезным осложнениям относятся дисфункция миокарда и сердечная недостаточность (кардиотоксичность). Под кардиотоксичностью у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, понимается снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) не менее чем на 10 % от исходного значения, а в абсолютных цифрах – ниже 50 % [12].

По механизму повреждающего воздействия выделяют кардиотоксичность типа 1 (необратимое воздействие), наиболее характерную для антрациклинов, и кардиотоксичность типа 2 (обратимое воздействие), характерную для трастузумаба (хотя существуют данные о необратимом повреждающем воздействии трастузумаба [13, 14]). Циклофосфамид, цисплатин и таксаны (паклитаксел и доцетаксел), также часто используемые в стандартных схемах химиотерапии РМЖ,

Таблица 1. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевого лечения рака молочной железы

Table 1. Cardiovascular complications of breast cancer therapy

Противоопухолевое лечение Anticancer therapy	Кардиоваскулярные осложнения Cardiovascular complications
Антрациклины (доксорубин, эпирубицин) Anthracyclines (doxorubicin, epirubicin)	Дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность, миокардит, перикардит, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков Left ventricular dysfunction, heart failure, myocarditis, pericarditis, atrial fibrillation, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation
Алкилирующие препараты (цисплатин, циклофосфамид) Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide)	Дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность, миокардит, перикардит, фибрилляция предсердий, артериальные тромбозы, брадикардия, наджелудочковая тахикардия Left ventricular dysfunction, heart failure, myocarditis, pericarditis, atrial fibrillation, arterial thrombosis, bradycardia, supraventricular tachycardia
Таксаны (паклитаксел) Taxanes (paclitaxel)	Брадикардия, различные блокады, желудочковые нарушения ритма Bradycardia, various blocks, ventricular rhythm disorders
Антиметаболиты (5-фторурацил, капецитабин) Antimetabolites (5-fluorouracil, capecitabine)	Инфаркт миокарда, ишемия миокарда, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков Myocardial infarction, myocardial ischemia, atrial fibrillation, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation
Гормональная терапия (тамоксифен, анастрозол, летрозол) Hormone therapy (tamoxifen, anastrozole, letrozole)	Венозные тромбозы, тромбоэмболии, периферический атеросклероз, аритмии, патология клапанов, перикардит, сердечная недостаточность Venous thrombosis, thromboembolism, peripheral atherosclerosis, arrhythmias, valve disorders, pericarditis, heart failure
Ингибиторы HER2-рецепторов (трастузумаб, пертузумаб) HER2 inhibitors (trastuzumab, pertuzumab)	Дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность Left ventricular dysfunction, heart failure
Ингибиторы тирозинкиназы (лапатиниб) Tyrosine kinase inhibitors (lapatinib)	Дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность Left ventricular dysfunction, heart failure
Ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK 4/6) (рибоциклиб) Cyclin-dependent kinases inhibitors (CDK 4/6) (ribociclib)	Удлинение интервала QT QT interval prolongation
Лучевая терапия Radiotherapy	Ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии, патология клапанов, перикардит, аритмии Coronary heart disease, cardiomyopathy, valve disorders, pericarditis, arrhythmias

способны вызывать дисфункцию миокарда и сердечную недостаточность. Циклофосфамидная кардиотоксичность при использовании стандартных доз редка и может встречаться при использовании высоких доз, и возникает обычно в течение нескольких дней после начала терапии [15]. Цисплатин также редко вызывает дисфункцию миокарда, а таксаны повышают вероятность дисфункции миокарда. Необходимо отметить, что, так как в схемах химиотерапии, как правило, используются несколько препаратов в комбинации или последовательно, оценить вклад отдельно взятых препаратов часто достаточно сложно [16, 17].

У пациентов с повышенным риском дисфункции миокарда и кардиотоксичности должна осуществляться исходная оценка таких сердечно-сосудистых факторов риска, как кардиотоксичное противоопухолевое лечение в анамнезе, болезни миокарда, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, образ

жизни (курение, алкоголизм, избыточная масса тела, гиподинамия), возраст, неблагоприятный анамнез по ССЗ [12].

Далее проводится базовая оценка функции сердца, которая основана на применении методов диагностической визуализации (эхокардиография, магнитно-резонансная томография сердца, радионуклидная диагностика) и исследовании уровней биомаркеров [12]. С практической точки зрения такая оценка важна именно перед началом противоопухолевого лечения, так как только исследования в динамике позволят составить правильное клиническое суждение.

Предпочтение следует отдавать исследованию ФВ ЛЖ при эхокардиографии. Лучше использовать трехмерную (3D) эхокардиографию, а при невозможности — эхокардиографию в двухмерном (2D) режиме по Симпсону. Диагностический критерий — снижение ФВ ЛЖ более чем на 10 % от исходного значения

или менее нижней границы нормы (<50 %). Обязательным является повторное измерение через 2–3 нед. Серийная оценка должна выполняться на одном оборудовании и одним и тем же специалистом [18–20]. Важным фактом является то, что снижение ФВ ЛЖ — это позднее проявление кардиотоксичности. Лечебные стратегии не всегда могут быть действенными [21]. Поэтому важна ранняя диагностика субклинической дисфункции ЛЖ. Для этого используется speckle-tracking эхокардиография, с помощью которой исследуется глобальная продольная деформация (global longitudinal strain, GLS). Относительное процентное снижение GLS >15 % от исходного значения считается маркером ранней дисфункции ЛЖ. При этом в настоящее время нет стандартизации данного показателя, поэтому необходимо использовать одно и то же оборудование [22, 23]. Доказать дисфункцию миокарда можно при помощи магнитно-резонансной томографии сердца (cardiovascular magnetic resonance, CMR), при этом существует техническая возможность для выявления ранней субклинической дисфункции ЛЖ [24]. Радионуклидная равновесная вентрикулография (nuclear cardiac imaging, MUGA) также может рассматриваться как альтернатива. Измерения ФВ ЛЖ достаточно точны, воспроизводимы, недороги. Однако лучевая нагрузка является ограничением этого метода.

Определение уровня сердечных биомаркеров в сыворотке больных — дополнение к исследованию ФВ ЛЖ для раннего выявления кардиотоксичности. Наиболее изучено исследование уровня высокочувствительного тропонина I. Проводятся исследования по поиску таких новых биомаркеров, как топоизомераза 2 β , миелопероксидаза, N-концевой пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP), микроРибосинуклеиновые кислоты (miR-208b, miR-34a, miR-150) [25]. Вместе с этим до сих пор остаются нерешенными вопросы о сроках лабораторного обследования после проведения системного противоопухолевого лечения, референтных значениях, использовании тех или иных биомаркеров и дальнейшей тактике [26, 27]. Для увеличения сопоставимости результатов разумно использовать одни и те же анализы в период наблюдения [12].

Пациенты с возникшей в процессе противоопухолевого лечения симптомной сердечной недостаточностью должны получать лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по лечению сердечной недостаточности.

Если говорить о существующих стратегиях, направленных на профилактику развития дисфункции миокарда и сердечной недостаточности, то принципиально можно выделить онкологические и кардиологические стратегии.

Онкологические стратегии — снижение кумулятивной дозы, длительные инфузии [28–30], использо-

вание аналогов [31] или липосомальных форм антрациклинов [32], применение дексразоксана [33]. Если возможно применение неантрациклиновых схем лечения, следует рассматривать именно их, особенно для пациентов с установленными сердечно-сосудистыми факторами риска или предшествующим негативным воздействием антрациклинов [34, 35]. Таксаны уменьшают выведение доксорубина, что приводит к повышению его концентрации в плазме [36], и способствуют его распаду в миокарде на более токсичные метаболиты [37], поэтому паклитаксел в комбинации с антрациклинами повышает кардиотоксичность последних [38] и рекомендуется назначать антрациклины до паклитаксела, разделять инфузии и/или снизить кумулятивную дозу доксорубина до 360 мг/м² поверхности тела [39].

Кардиологические подходы к профилактике кардиотоксичности у пациентов с высоким риском основаны на контроле факторов риска и назначении кардиопротективных лекарственных средств. Основными лекарственными средствами, применяемыми для профилактики кардиотоксичности, являются β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Необходимо назначение кардиопротективных препаратов пациентам с повышением уровня тропонина во время терапии высокими дозами антрациклинов, а также с профилактической целью пациентам с исходно низким риском, которым планируется назначение высоких доз антрациклинов (>250 мг/м² доксорубина или эквивалента) суммарно [12]. В отношении пациентов с исходно низким уровнем риска при применении стандартных доз ситуация не так однозначна. Результаты последних исследований по профилактике кардиотоксичности у пациентов с РМЖ говорят скорее о пользе применения β -адреноблокатора карведилола при использовании низких доз антрациклинов (в исследовании The CECY Trial в качестве первичных конечных точек использовалось изменение ФВ ЛЖ, в исследуемой группе изменения были сравнимы с группой плацебо, однако уровень высокочувствительного тропонина I повышался в исследуемой группе, которая получала антрациклины) [40, 41]. Есть также продолжающиеся исследования, касающиеся потенциально кардиопротективного эффекта терапии статинами при антрациклиновой кардиотоксичности. Однако данные пока противоречивы, и требуется больше доказательств в пользу их возможного применения [42].

Больные РМЖ могут страдать от широкого ряда нарушений сердечного ритма и проводимости, наиболее опасные из которых могут быть жизнеугрожающими и представлять реальную опасность, требуя принятия неотложных мер. По различным данным, нарушения сердечного ритма и проводимости могут выявляться у 16–36 % онкологических больных, получающих

специализированное лечение [43], при этом точных данных относительно распространенности аритмий у больных РМЖ нет.

Интегрально аритмии, возникающие при использовании лекарственных препаратов для лечения РМЖ, можно распределить следующим образом (табл. 2) [12].

Таблица 2. Аритмии, возникающие при использовании лекарственных препаратов для лечения рака молочной железы

Table 2. Arrhythmias associated with the use of drugs for breast cancer

Вид аритмии Type of arrhythmia	Лекарственный препарат Drug
Брадикардия Bradycardia	Капецитабин, цисплатин, циклофосфамид, доксорубин, эпирубин, 5-фторурацил, паклитаксел Capecitabine, cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, epirubicin, 5-fluorouracil, paclitaxel
Синусовая тахикардия Sinus tachycardia	Антрациклины Anthracyclines
Атриовентрикулярная блокада Atrioventricular block	Антрациклины, циклофосфамид, 5-фторурацил, таксаны Anthracyclines, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, taxanes
Нарушения проведения Impaired conduction	Антрациклины, цисплатин, 5-фторурацил, таксаны Anthracyclines, cisplatin, 5-fluorouracil, taxanes
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид), антрациклины, антиметаболиты (капецитабин, 5-фторурацил), таксаны Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide), anthracyclines, antimetabolites (capecitabine, 5-fluorouracil), taxanes
Наджелудочковые тахикардии Supraventricular tachycardia	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид), антрациклины, антиметаболиты (капецитабин, 5-фторурацил, метотрексат), доксорубин, паклитаксел Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide), anthracyclines, antimetabolites (capecitabine, 5-fluorouracil, methotrexate), doxorubicin, paclitaxel
Желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков Ventricular tachycardia/ventricular fibrillation	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид), антиметаболиты (капецитабин, 5-фторурацил), доксорубин, паклитаксел Alkylating agents (cisplatin, cyclophosphamide, ifosfamide), antimetabolites (capecitabine, 5-fluorouracil), doxorubicin, paclitaxel
Внезапная сердечная смерть Sudden cardiac death	Антрациклины (очень редко), 5-фторурацил (возможно, относится к ишемии или коронарному спазму) Anthracyclines (very rarely), 5-fluorouracil (is likely to be associated with ischemia or coronary spasm)

Существует оригинальная классификация аритмий в зависимости от их потенциальной опасности и прогноза (по J. T. Bigger, 1984). Согласно этой классификации выделяют:

- доброкачественные (или «безопасные») аритмии: любая наджелудочковая экстрасистолия и пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, протекающие без нарушений гемодинамики независимо от наличия органического поражения сердца; желудочковая экстрасистолия любых градаций, пароксизмальная неустойчивая желудочковая тахикардия (продолжительностью <30 с) без нарушений гемодинамики у больных без органического заболевания сердца;
- потенциально «опасные» аритмии: желудочковая экстрасистолия (>10 в 1 ч), пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии (<30 с) при наличии органических заболеваний сердца, особенно при наличии систолической дисфункции ЛЖ; фибрилляция и трепетание предсердий у больных с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта;
- «жизнеугрожающие» аритмии: устойчивая желудочковая тахикардия, в том числе и полиморфная по типу «пируэт»; фибрилляция желудочков.

Очевидно, что наибольшее значение уделяется «жизнеугрожающим» видам нарушений сердечного ритма – полиморфной желудочковой тахикардии с удлинением интервала QT (которую также называют torsade de pointes или по типу «пируэт»), характеризующейся высокой частотой трансформации в фибрилляцию желудочков, которая, в свою очередь, рассматривается как непосредственная причина внезапной сердечной смерти.

Становится понятно, что пусковым механизмом такого патологического каскада становится удлинение интервала QT. Интервал QT суммарно отражает процессы деполяризации и реполяризации желудочков. Молекулярные механизмы удлинения интервала QT при использовании многих противоопухолевых препаратов до конца не ясны. Взаимодействие с одним из протеинов калиевых каналов кардиомиоцитов (human Ether-a-go-go, hERG) рассматривается как возможный механизм удлинения интервала QT при применении ингибиторов тирозинкиназ. Одновременное использование лекарственных препаратов, которые ингибируют пути элиминации противоопухолевых средств (например, ингибиторов цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) (макролиды, некоторые препараты против вируса иммунодефицита человека и др.) и ингибиторов цитохрома CYP2D6 (флуоксетин)), также может приводить к удлинению интервала QT [44].

Метаанализ зависимости летальных исходов от длины интервала QT показал, что удлинение интервала QT на 50 мс связано с увеличением риска общей смертности (1,20; 95 % доверительный интервал (ДИ)

1,15–1,26), риска смерти от сердечно-сосудистых причин (1,29; 95 % ДИ 1,15–1,46), риска смерти от расстройств коронарного кровообращения (1,49; 95 % ДИ 1,25–1,76) и риска внезапной сердечной смерти (1,24; 95 % ДИ 0,97–1,60) [45].

Величина интервала QT измеряется в секундах или чаще в миллисекундах и может изменяться, поскольку зависит от частоты сердечных сокращений и пола пациента, поэтому используется скорректированная величина (корректированный интервал QT, или QTc). Для этого необходимо воспользоваться следующими формулами: при частоте сердечных сокращений (ЧСС) 60–100 уд/мин – формулой Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$); при ЧСС <60 и >100 уд/мин – формулой Fridericia ($QTc = QT/\sqrt[3]{RR}$). При высокой ЧСС (>90 уд/мин) целесообразно использовать формулу Framingham ($QTc = QT + 0,154 \times (1 - RR)$) или формулу Hodges ($QTc = QT + 1,75 (ЧСС - 60)$), где RR – расстояние между зубцами R на электрокардиограмме (ЭКГ).

Большинство современных электрокардиографов определяют величину QTc автоматически. Здесь также надо иметь в виду тот факт, что автоматически измеренный интервал QTc часто длиннее, поэтому при ненормальных значениях требуется ручная перепроверка.

Интервалы QTc >450 мс у мужчин и >460 мс у женщин приняты за верхнюю границу нормальных значений при исходном ЭКГ-исследовании.

Как видно, измерение интервала QT является простой процедурой и доступно врачам любых специальностей. Достаточным условием является наличие технической возможности по регистрации ЭКГ. Полученная информация является ценным предиктором жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма.

В недавно опубликованном систематическом обзоре были проанализированы 173 существующие на тот момент публикации и исследования, которые касались распространенности удлинения интервала QT, описанных случаев желудочковой тахикардии или внезапной сердечной смерти при использовании различных противоопухолевых препаратов [44]. Распространенность данных осложнений при использовании лекарственных препаратов для лечения РМЖ представлена в табл. 3 [44, 46–48].

Также необходимо указать, что широко используемые для лечения РМЖ антрациклины, алкилирующие препараты не вызывают значимого удлинения интервала QT. Имеющаяся на данный момент информация свидетельствует о том, что при их применении возможно удлинение QT не более 20 мс и нет задокументированных случаев желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти [44].

Очень важным моментом служит выявление и контроль факторов риска удлинения интервала QT [12]. Эти факторы можно разделить на 2 группы (табл. 4).

Полный список QT-удлиняющих средств и сопутствующих лекарств, которых следует по возможности избегать, можно найти на сайте <http://www.credible-meds.org>.

Длина интервала QT и факторы риска его увеличения необходимо определить до начала терапии, контролировать в процессе и по окончании лечения [12].

Имеются данные большого метаанализа (включал 24 340 больных), которые свидетельствуют о высоком суммарном риске удлинения интервала QT у больных с люминальным HER2-отрицательным метастатическим РМЖ. Согласно этим данным, 21,9 % больных с данной формой РМЖ имеют повышенный риск удлинения интервала QT вследствие сопутствующей кардиальной патологии, электролитных нарушений, назначения препаратов, потенциально удлиняющих интервал QT, т. е. примерно у каждого 5-го больного мы должны использовать дополнительные виды обязательного мониторинга перед назначением терапии [49].

Полученная информация, вероятно, должна помочь с начальным выбором оптимального противоопухолевого препарата у таких больных, и логичным решением будет осторожность в назначении противоопухолевых препаратов, потенциально удлиняющих интервал QTc. Примером выбора оптимальной тактики может быть применение ингибиторов CDK 4/6.

Терапия палбоциклибом, по данным PALOMA-2, при совместном назначении с летрозолом и, по данным PALOMA-3, при совместном назначении с фулвестрантом не удлиняет интервал QTc и не является проблемой безопасности в рекомендуемом терапевтическом режиме дозирования. Влияние палбоциклиба на скорректированный интервал QT было отдельно изучено в субанализе PALOMA-2 с использованием согласованных во времени ЭКГ, оценивающих изменение исходных данных и соответствующих фармакокинетических данных у 77 пациентов. Палбоциклиб не удлинял интервал QT на любые клинически значимые величины в рекомендованной дозе 125 мг/сут (режим 3/1). Доказательства отсутствия влияния палбоциклиба на скорректированный интервал QT нашли отражение в инструкции по применению препарата: мониторинг ЭКГ при использовании палбоциклиба не требуется [46, 50, 51].

В то же время субанализ MONALEESA-2 показал, что у 3,3 % больных, получающих рибоциклиб, было отмечено удлинение интервала QTc >480 мс как минимум 1 раз, а по данным MONALEESA-7 уже 6,9 % больных имели удлинение интервала QTc >480 мс, но при этом 26 % пациентов получали тамоксифен, который также ассоциируется с риском удлинения QT [47, 48]. Это привело к указанию в инструкции по применению препарата о возможности начала лечения только при скорректированном QT <450 мс при обязательном

Таблица 3. Частота удлинения интервала QT, описанных случаев желудочковой тахикардии или внезапной сердечной смерти при использовании различных противоопухолевых препаратов

Table 3. Frequency of QT interval prolongation and number of reported cases of ventricular tachycardia and sudden cardiac death associated with the use of various anticancer drugs

Лекарственный препарат Drug	Среднее число пациентов с удлинением интервала QTc, % Mean proportion of patients with a prolonged QTc interval, %	Среднее число пациентов с удлинением интервала QTc >500 мс, % Mean proportion of patients with QTc interval >500 ms, %	Число описанных случаев желудочковой тахикардии/внезапной сердечной смерти, n Number of reported cases of ventricular tachycardia/sudden cardiac death, n
Таксаны: Taxanes: паклитаксел paclitaxel	2,4	0	0/0
Антиметаболиты: Antimetabolites: 5-фторурацил 5-fluorouracil капецитабин capecitabine	0 19,0	0 19,0	0/0 0/0
Ингибиторы HER2-рецепторов: HER2 inhibitors: трастузумаб и пертузумаб trastuzumab and pertuzumab	0	0	0/0
Ингибиторы тирозинкиназы: Tyrosine kinase inhibitors: лапатиниб lapatinib	1,7	1,7	0/0
Ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK 4/6)*: Cyclin-dependent kinases inhibitors (CDK 4/6)*: палбоциклиб (+ летрозол) palbociclib (+ letrozole) рибоциклиб (+ летрозол) ribociclib (+ letrozole) рибоциклиб (+ тамоксифен или нестероидные ингибиторы ароматазы) ribociclib (+ tamoxifen or non-steroidal aromatase inhibitors)	0 3,3 6,9	0 Нет данных No data 5	0/0 0/1 0/0

*Указано число пациентов с удлинением интервала QTc в рамках рандомизированного клинического исследования.

*Number of patients with a prolonged QTc interval in a randomized clinical trial.

мониторинге ЭКГ до начала лечения, на 14-й день, в начале 2-го цикла и далее по клинической необходимости. Медицинские работники и пациенты должны быть осведомлены о важности избегания одновременного применения с рибоциклибом других препаратов, которые могут еще больше увеличивать интервал QT.

Пациенты должны быть осведомлены о таких симптомах после начала лечения (обморок, предобморочное состояние, учащенное сердцебиение или головокружение), которые могут свидетельствовать о возможных осложнениях (нарушениях сердечного ритма) и должны побудить их обратиться за медицинской помощью. Частота мониторинга с целью раннего выявления удлинения интервала QT должна быть индивидуальной и зависит от состояния больного и инструкции к принимаемому лекарственному препарату.

Также рекомендуется дополнительное ЭКГ-исследование в случае изменения дозы препарата.

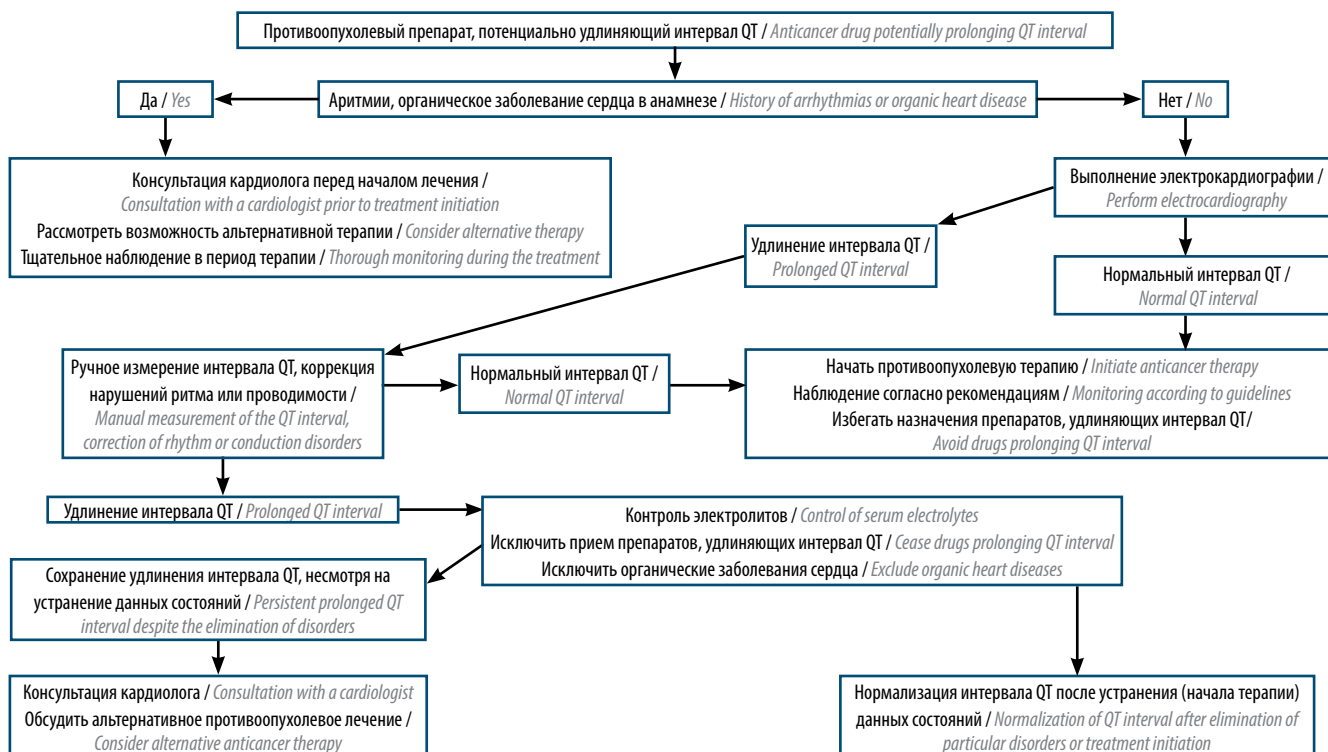
Удлинение QTc >500 мс и QT >60 мс от исходных значений должны насторожить врача, поскольку желудочковая тахикардия редко возникает при QT <500 мс [52].

Если в ходе лечения отмечается удлинение интервала QTc >500 мс (или удлинение QTc >60 мс от исходного), лечение следует на время прервать, скорректировать электролитные отклонения и контролировать факторы риска удлинения интервала QT. Лечение можно возобновить уменьшенными дозами после нормализации QTc. Поскольку злокачественное новообразование обычно само по себе связано с существенным риском смерти, преимущество лекарственной противоопухолевой терапии должно перевешивать риск развития желудочковой тахикардии. Если нет

Таблица 4. Факторы риска удлинения интервала QT

Table 4. Risk factors for QT interval prolongation

Модифицируемые Modifiable	Не модифицируемые Non-modifiable
Состояния, связанные с электролитными нарушениями: • рвота; • диарея; • лечение петлевыми диуретиками; • гипокалиемия $\leq 3,5$ ммоль/л; • гипомagneмия $\leq 1,6$ мг/дл; • гипокальциемия $\leq 8,5$ мг/дл; гипотиреоз. Conditions associated with electrolyte disorders: • vomiting; • diarrhea; • treatment with loop diuretics; • hypokalemia ≤ 3.5 mmol/l; • hypomagnesemia ≤ 1.6 mg/dL; • hypocalcemia ≤ 8.5 mg/dL; hypothyroidism. Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT: • антиаритмические препараты; • антибактериальные препараты; • противогрибковые препараты; • нейролептики; • антидепрессанты; • противорвотные препараты; • антигистаминные препараты Drugs prolonging QT interval: • antiarrhythmics; • antibacterials; • antifungals; • antipsychotics; • antidepressants; • antiemetics; • antihistamines	• Случаи внезапной смерти в семье (врожденный синдром удлиненного интервала QT); • необъяснимые обмороки в анамнезе; • базово удлиненный интервал QT; • женский пол; • пожилой или старческий возраст; • заболевания сердца; • перенесенный инфаркт миокарда; • почечная недостаточность; • печеночная недостаточность • Cases of sudden death in the family (congenital long QT syndrome); • history of unexplained fainting; • baseline QT interval prolongation; • female gender; • elderly or senile age; • heart diseases; • history of myocardial infarction; • renal failure; • liver failure



Алгоритм наблюдения за пациентами с риском удлинения интервала QTc, удлинением QTc до или во время противоопухолевого лечения
Algorithm for monitoring patients with increased risk of prolonged QT interval and patients with prolonged QT interval during their anticancer therapy

альтернативных способов лечения, частоту ЭКГ-наблюдений за длительностью интервала QT следует увеличить [52].

Развитие приступа желудочковой тахикардии требует инициации интенсивной терапии. При нестабильной гемодинамике выполняется несинхронизированная дефибрилляция. При стабильной гемодинамике необходимо назначение кардиологом или реаниматологом в соответствующих условиях специфической медикаментозной терапии, а в некоторых случаях — учащающей трансвенозной эндокардиальной кардиостимуляции и/или введения β -адреноблокаторов до достижения частоты сердечных сокращений >90 уд/мин, чтобы предотвратить новые пароксизмы [52–54].

Обобщенный алгоритм наблюдения за пациентами с риском удлинения интервала QTc, удлинением QTc до или во время противоопухолевого лечения представлен на рисунке [44].

В настоящее время кардиология и онкология очень часто воспринимаются как отдельные медицинские

области. Однако в последнее время прогрессивно увеличивается количество данных, которые свидетельствуют о том, что на исходы онкологических заболеваний может влиять наличие ССЗ, текущее же состояние сердечно-сосудистой системы может повлиять на выбор тактики лечения онкологического заболевания и собственно лечение онкологического заболевания может привести к кардиоваскулярным осложнениям, которые могут повлиять на текущую тактику лечения. Внедряются в клиническую практику новые виды современных противоопухолевых препаратов, применение которых сопряжено с опасными кардиоваскулярными осложнениями. И становится очевидно, что круг решаемых вопросов на практике имеет общий вектор. Поэтому очень большое значение в лечении больных имеет не только мультидисциплинарный подход, но и наличие как у онкологов, так и у кардиологов необходимых знаний, позволяющих своевременно реагировать на возникающие угрозы и выбирать оптимальную тактику наблюдения и лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Здравоохранение в России. 2017: стат. сб. М.: Росстат, 2017. 170 с. [Health care in Russia 2017: statistical compendium. Moscow: Rosstat, 2017. 170 p. (In Russ.)].
2. Patnaik J. L., Byers T., DiGuseppiet C. et al. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(14):1101–11. PMID: 21719777. DOI: 10.1093/jnci/djr188.
3. Weaver L. C., Jessup A., Mayer D. K. Cancer survivorship care: implications for primary care advanced practice nurses. *Nurse Pract* 2013;38(11):1–11. PMID: 24141542. DOI: 10.1097/01.NPR.0000435784.40143.62.
4. Darby S. C., Ewertz M., McGale P. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987–98. PMID: 23484825. DOI: 10.1056/NEJMoa1209825.
5. Darby S. C., McGale P., Taylor C. W. et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005;6(6):557–65. PMID: 16054566. DOI: 10.1016/S1470–2045(05) 70251–5.
6. EBCTC(Early Breast Cancer Trialists» Collaborative Group. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383(9935):2127–35. PMID: 24656685. DOI: 10.1016/S0140–6736(14)60488–8.
7. De Moor J. S., Mariotto A. B., Parry C. et al. Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(4):561–70. PMID: 23535024. DOI: 10.1158/1055–9965.EPI-12-1356.
8. Chapman J. A., Meng D., Shepherd L. et al. Competing causes of death from a randomized trial of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(4):252–60. PMID: 18270335. DOI: 10.1093/jnci/djn014.
9. Hanrahan E. O., Gonzalez-Angulo A. M., Giordano S. H. et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4952–60. PMID: 17971593. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.0499.
10. Colzani E., Liljegren A., Johansson A. L. et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age and tumor characteristics. *J Clin Oncol* 2011;29(30):4014–21. PMID: 21911717. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6462.
11. Bradshaw P. T., Stevens J., Khankari N. et al. Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors. *Epidemiology* 2016;27(1):6–13. PMID: 26414938. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000394.
12. Zamorano J. L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37(36):2768–801. PMID: 27567406. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
13. Riccio G., Coppola C., Piscopo G. et al. Trastuzumab and target-therapy side effects: is still valid to differentiate anthracycline Type I from Type II cardiomyopathies? *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(5):1124–31. PMID: 26836985. DOI: 10.1080/21645515.2015.1125056.
14. Овчинников А. Г., Скоробогатова А. В., Семглазова Т. Ю., Козьявин Н. А. и др. Кардиотоксическое действие трастузумаба: механизмы развития, диагностики, лечение. *Вопросы онкологии* 2016;6:719–31. [Ovchinnikov A. G., Skorobogatova A. V., Semglazova T. Yu., Koz'yavin N. A. et al. Cardiotoxicity trastuzumab: mechanisms of development, diagnosis, treatment. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2016;6:719–31. (In Russ.)].
15. Gottdiener J. S., Appelbaum F. R., Ferrans V. J. et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981;141(6):758–63. PMID: 7235784.
16. Mackey J. R., Martin M., Pienkowski T. et al. TRIO/BCIRG 001 Investigators. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and

- cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):72–80. PMID: 23246022. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70525-9.
17. Gollerkeri A., Harrold L., Rose M. et al. Use of paclitaxel in patients with pre-existing cardiomyopathy: a review of our experience. *Int J Cancer* 2001;93(1):139–41. PMID: 11391633.
 18. Thavendiranathan P., Grant A.D., Negishi T. et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(1):77–84. PMID: 23199515. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.035.
 19. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1–39. PMID: 25559473. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
 20. Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15(10):1063–93. PMID: 25239940. DOI: 10.1093/ehjci/jeu192.
 21. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G. et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(3):213–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
 22. Negishi K., Negishi T., Hare J.L. et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26(5):493–8. PMID: 23562088. DOI: 10.1016/j.echo.2013.02.008.
 23. Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P. et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(1):1–11. PMID: 25525063. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184.
 24. Jolly M.-P., Jordan J.H., Meléndez G.C. et al. Automated assessments of circumferential strain from cine CMR correlate with LVEF declines in cancer patients early after receipt of cardio-toxic chemotherapy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19(1):59. DOI: 10.1186/s12968-017-0373-3.
 25. Srikanthan K., Klug R., Tirona M. et al. Creating a biomarker panel for early detection of chemotherapy related cardiac dysfunction in breast cancer patients. *J Clin Exp Cardiol* 2017;8(3):507. DOI: 10.4172/2155-9880.1000507.
 26. Cardinale D., Sandri M.T. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53(2):121–9. PMID: 20728699. DOI: 10.1016/j.pcad.2010.04.002.
 27. Ky B., Carver J.R. Biomarker approach to the detection and cardioprotective strategies during anthracycline chemotherapy. *Heart Fail Clin* 2011;7(3):323–31. PMID: 21749884. DOI: 10.1016/j.hfc.2011.03.002.
 28. Legha S.S., Benjamin R.S., Mackay B. et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982;96(2):133–9. PMID: 7059060.
 29. Torti F.M., Bristow M.R., Howes A.E. et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule. Assessment by endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1983;99(6):745–9. PMID: 6651020.
 30. Gianni L., Munzone E., Capri G. et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2688–99. PMID: 7595726. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.11.2688.
 31. Boyle E.M., Morschhauser F. Pixantrone: a novel anthracycline-like drug for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(4):601–7. PMID: 25716061. DOI: 10.1517/14740338.2015.1010505.
 32. O'Brien M.E., Wigler N., Inbar M. et al. CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(3):440–9. PMID: 14998846.
 33. Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C. et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1318–32. PMID: 9193323. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.4.1318.
 34. Curigliano G., Cardinale D., Suter T. et al. ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 (Suppl 7):vii155–66. PMID: 22997448. DOI: 10.1093/annonc/mds293.
 35. Jones S.E., Savin M.A., Holmes F.A. et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5381–7. PMID: 17135639. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.5391.
 36. Holmes F.A., Rowinsky E.K. Pharmacokinetic profiles of doxorubicin in combination with taxanes. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 12):8–14. PMID: 11552225.
 37. Salvatorelli E., Menna P., Cascegna S. et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318(1):424–33. PMID: 16614166. DOI: 10.1124/jpet.106.103846.
 38. Floyd J.D., Nguyen D.T., Lobins R.L. et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685–96.
 39. Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E. et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7811–9. PMID: 16258083. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.4091.
 40. Samuel Avila M., Ayub-Ferreira S.M., de Barros Wanderley M.R. et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity (The CECCY Trial). *J Am Coll Cardiol* 2018;71(20):2281–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
 41. Семиглазова Т.Ю., Телетаева Г.М., Козьявин Н.А., Загatina А.В. Диагностика и профилактика кардиотоксичности у больных раком молочной железы с позиций онколога и кардиолога. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2017;13(3):17–27. [Semiglazova T.Yu., Teletaeva G.M., Kozyavin N.A., Zagatina A.V. Diagnosis and prevention of cardiotoxicity in patients with breast cancer from the standpoint of an oncologist and a cardiologist. *Opukholi zhen'skoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of female reproductive system 2017;13(3):17–27. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-3-17-27.
 42. Preventing Anthracycline Cardiovascular Toxicity With Statins (PREVENT). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01988571>.
 43. Tamargo J., Caballero R., Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac

- arrhythmias: a review. *Drug Saf* 2015;38(2):129–52. PMID: 25577497. DOI: 10.1007/s40264-014-0258-4.
44. Sanchez A.P., Gilbert C., Spears D. et al. Incidence, diagnosis, and management of qt prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2017;6(12):e007724. PMID: 29217664. DOI: 10.1161/JAHA.117.007724.
45. Zhang Y., Post W.S., Blasco-Colmenares E. et al. Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. *Epidemiology* 2011;22(5):660–70. PMID: 21709561. DOI: 10.1097/EDE.0b013e318225768b.
46. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925–36.
47. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(18):1738–48. PMID: 27717303. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709.
48. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018. PII: S1470–2045(18)30292–4. PMID: 29804902. DOI: 10.1016/S1470–2045(18) 30292–4.
49. Bell T., Ward M., Harnett J. et al. Proportion of women with HR⁺/HER2[–] metastatic breast cancer that may be at risk of QT prolongation in a large US Health Care Database. Presented at the 35th Annual Miami Breast Cancer Conference (MBCC), March 8–11, 2018; Miami Beach, FL, USA.
50. Durairaj C., Ruiz-Garcia A., Gauthier E.R. et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs* 2018;29(3):271–80. PMID: 29360661. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000589.
51. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):425–39. PMID: 26947331. DOI: 10.1016/S1470–2045(15)00613–0.
52. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793–867. PMID: 26320108. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
53. Tamargo J., Caballero R., Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf* 2015;38(2):129–52. PMID: 25577497. DOI: 10.1007/s40264-014-0258-4.
54. Strevel E.L., Ing D.J., Siu L.L. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3362–71. PMID: 17664484. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6925.

Вклад авторов

Н.А. Козьявин, Т.Ю. Семиглазова: обзор публикаций по теме статьи с оценкой их актуальности, написание текста рукописи.

Authors' contributions

N.A. Kozyavin, T.Yu. Semiglazova: review of publications of the article's theme with an assessment of their relevance, article writing.

ORCID авторов

Н.А. Козьявин: <https://orcid.org/0000-0003-2759-4817>

Т.Ю. Семиглазова: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

ORCID of authors

N.A. Kozyavin: <https://orcid.org/0000-0003-2759-4817>

T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена доктором медицинских наук, профессором, заведующей научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Т.Ю. Семиглазовой и заведующим консультативно-диагностическим центром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Н.А. Козьявиным при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Financing. The article was prepared by MD, PhD T.Yu. Semiglazova, Head of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, and N.A. Kozyavin, Head of Consultative and Diagnostic Center of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, with the financial support of Pfizer Inc. The authors' position expressed in the article may differ from Pfizer's position.

Статья поступила: 07.06.2018. **Принята к публикации:** 29.06.2018.

Article received: 07.06.2018. **Accepted for publication:** 29.06.2018.

Опыт применения высокомогностной брахитерапии в лечении рака шейки матки

М.В. Киселева, И.Ю. Гордон, М.Н. Лунькова, И.А. Гулидов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, 4

Контакты: Ирина Юрьевна Гордон irinagolt@mail.ru

В статье рассмотрена заболеваемость раком шейки матки, оценены различные методы лечения рака шейки матки с историческим обзором данной проблемы и представлен авторский опыт применения метода высокомогностной брахитерапии в различных комбинациях лечения 74 больных раком шейки матки с оценкой результатов по показателям токсичности лечения, общей выживаемости больных, локального контроля и лучевых реакций.

Ключевые слова: рак шейки матки, высокомогностная брахитерапия

Для цитирования: Киселева М.В., Гордон И.Ю., Лунькова М.Н., Гулидов И.А. Опыт применения высокомогностной брахитерапии в лечении рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(2):72–5.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-72-75

High dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer

M.V. Kiseleva, I.Yu. Gordon, M.N. Lun'kova, I.A. Gulidov

A. Tsyb Medical Radiological Research Center — a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva Str., Obninsk, Kaluga Region 249036, Russia

The paper analyzes the incidence of cervical cancer, evaluates various methods of its treatment, provides a historical overview of the problem and describes own experience of using high dose-rate brachytherapy in various combinations for 74 patients with cervical cancer with assessing the toxicity, overall survival, local control and reactions to radiotherapy.

Key words: cervical cancer, high dose-rate brachytherapy

For citation: Kiseleva M.V., Gordon I.Yu., Lun'kova M.N., Gulidov I.A. High dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(2):72–5.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний женских половых органов. В целом в мире РШМ занимает 7-е место среди всех злокачественных новообразований и 3-е место среди опухолей у женщин. В структуре онкологической заболеваемости среди женского населения в России РШМ занимает 5-е место (5,3 %) [1]. Стоит отметить, что в развивающихся странах он является одной из основных причин смерти от рака среди женщин [2, 3]. В развитых же странах за последние 50 лет смертность от РШМ снизилась более чем на 70 %, что во многом связано с введением улучшенных методов скрининга и профилактики [4]. Также ожидается сокращение заболеваемости вследствие внедрения вакцины против вируса папилломы человека, которая нацелена на подтипы высокого риска, ассоциированные с развитием РШМ [5].

Лучевая терапия (ЛТ) — ведущая методика в лечении местно-распространенного РШМ. Стандартом его лечения на сегодняшний день является дистанционная ЛТ — самостоятельная, в комбинации с системной химиотерапией или в сочетании с внутриволостной ЛТ (брахитерапией) [6, 7]. Сочетанная с брахитерапией ЛТ — одна из наиболее эффективных методик. Суммарная очаговая доза дистанционного облучения, воздействующего на тазовые лимфатические узлы, параметрий и первичную опухоль, ограничена толерантностью расположенных в малом тазу органов риска (тонкая кишка, мочевого пузыря, прямая кишка), что не позволяет подвести адекватную дозу к первичному очагу. Сочетание дистанционного компонента с брахитерапией позволяет значительно эскалировать дозу на опухоль при минимальном лучевом воздействии на окружающие органы и ткани. Показано, что добавление брахитерапии в схемы комбинированного и комплексного лечения улучшает локальный

контроль, что отражается и на повышении общей выживаемости (ОВ) больных [8–12]. Химиотерапия, в свою очередь, служит преимущественно в качестве радиосенсибилизатора, что также позволяет увеличить ОВ в среднем на 5 % [6].

Брахитерапия включает применение радиоактивного источника в непосредственной близости от опухоли и в настоящий момент является основным методом подведения высокой суммарной дозы, необходимой для эффективного контроля над опухолью (>80 Гр), практически не связанным с риском развития лучевых повреждений.

До 2000-х годов при лечении РШМ использовали преимущественно низкоэнергетическую брахитерапию с ^{137}Cs или ^{60}Co в качестве источника излучения. Стоит отметить, что такая брахитерапия требует длительной иммобилизации пациенток, что связано с невысокой (в среднем 0,4 Гр/ч в точке А) мощностью радиоактивного источника. Снизить длительность сеанса облучения и госпитализации в целом позволяет проведение брахитерапии с применением источника высокой мощности (чаще всего ^{192}Ir , мощность 12 Гр/ч). Высокоэнергетическая брахитерапия обеспечивает снижение лучевого воздействия как на саму пациентку, так и на медицинский персонал [13–15]. При этом различий в клинических результатах и токсичности между низко- и высокоэнергетической брахитерапией не отмечено [13].

В настоящий момент >85 % радиотерапевтических клиник США проводят именно высокоэнергетическую брахитерапию при РШМ [16]. В России брахитерапия с применением источников высокой мощности, к сожалению, используется недостаточно, что связано в первую очередь с устаревшим радиотерапевтическим оборудованием. Клиника медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России обладает значительным опытом применения высокоэнергетической брахитерапии с использованием в качестве источника ^{192}Ir на аппарате GammaMed Plus (Varian Medical System Inc., Канада) в лечении опухолей различных локализаций, в том числе и РШМ.

Материалы и методы

Представлен клинический материал о результатах лечения 74 пациенток с впервые выявленным, морфологически верифицированным РШМ. При этом в большинстве случаев (69 (93,2 %)) опухоль была представлена плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки. У 5 (6,8 %) пациенток выявлена аденокарцинома. Средний возраст больных в исследовании – 48,6 года. Перед началом лечения общее состояние больных оценивали по шкале Карновского, средняя оценка составила 80 баллов. Стадию заболе-

вания устанавливали в соответствии с международной классификацией TNM 7-го пересмотра [17]. Стадия I диагностирована у 16 пациенток, стадия II – у 16, стадия III – у 42.

Всем больным была проведена сочетанная ЛТ в качестве ведущего метода лечения РШМ. В самостоятельном варианте облучение получили 14 (18,9 %) пациенток, лучевую терапию совместно с химиотерапией – 60 (81,1 %). Оперативное вмешательство было выполнено в 46 (62,2 %) случаях.

Дистанционную ЛТ проводили на линейных ускорителях электронов. На 2-м этапе в качестве внутрисполостного компонента у всех больных использовали высокоэнергетическую брахитерапию с источником излучения ^{192}Ir на аппарате GammaMed Plus (Varian Medical System Inc., Канада). Разовая очаговая доза варьировала от 3 до 7 Гр, суммарная очаговая доза в точке А – от 18 до 35 Гр соответственно. Всем пациенткам проведены предлучевая рентгенотопметрическая подготовка на спиральном компьютерном томографе, объемное 3D-планирование сеанса брахитерапии.

Результаты и обсуждение

Оценку выраженности острых лучевых реакций проводили в соответствии со шкалой RTOG/EORTC [18]. Степень регресса первичного очага оценивали клинически, при гинекологическом исследовании.

Токсичность брахитерапии в целом была не выражена и практически в 100 % случаев представлена только явлениями локального эпителиита и невыраженного энтероколита, купируемыми консервативными средствами.

Поздние лучевые реакции были также умеренными и выявлены только у 16 (21,6 %) пациенток: у 2 (2,7 %) больных зарегистрирован цистит I степени, у 3 (4 %) – ректит I степени, у 10 (13,5 %) – явления ректита и цистита I степени, у 1 (1,3 %) пациентки отмечен ректит II степени. Тяжелых лучевых повреждений не было отмечено ни в одном случае.

Время наблюдения за группой больных варьировало от 3 до 60 мес, средний срок наблюдения составил 12,3 мес. Полугодовая ОВ (рис. 1) составила $97,3 \pm 1,9$ %, 1-летняя ОВ – $83,3 \pm 4,3$ %; 18-месячная ОВ также в целом соответствовала результатам аналогичных исследований, составив $72,5 \pm 5,2$ %. Медиана выживаемости – 25,6 мес.

Уровень локального контроля (рис. 2) в течение 6 мес составил $97,3 \pm 1,9$ %, в течение 1 года – $87,8 \pm 3,8$ %, в течение 18 мес – $72,4 \pm 5,3$ %.

Выводы

Внедрение методики внутрисполостного облучения в схему лечения РШМ позволило значительно повысить эффективность терапии. При этом

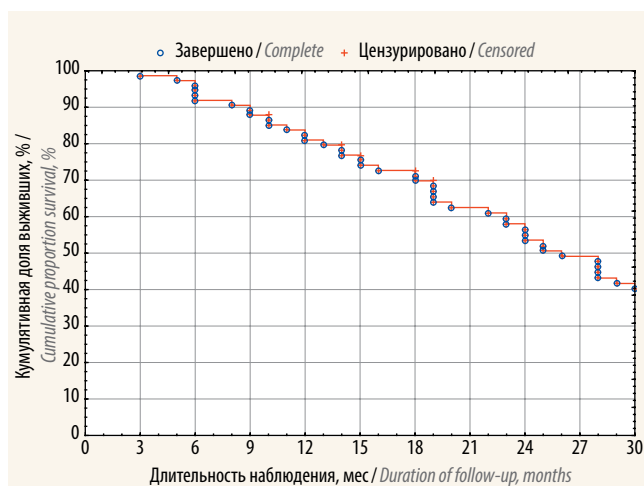


Рис. 1. Показатели общей выживаемости больных раком шейки матки после проведения высокодозной брахитерапии, рассчитанные по методу Kaplan–Meier

Fig. 1. Kaplan–Meier survival curve for overall survival in patients with cervical cancer after high dose-rate brachytherapy

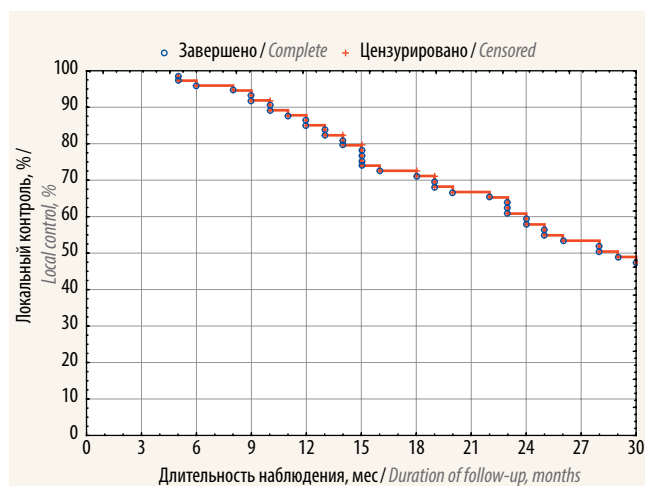


Рис. 2. Показатели локального контроля у больных раком шейки матки после проведения высокодозной брахитерапии, рассчитанные по методу Kaplan–Meier

Fig. 2. Kaplan–Meier local control curve for patients with cervical cancer after high dose-rate brachytherapy

традиционно применяемая низкоэнергетическая брахитерапия по причине невысокой интенсивности радиоактивного источника обладает рядом существенных недостатков, таких как частые и длительные сеансы облучения, длительная госпитализация пациентки, лучевое воздействие на медицинский персонал. Внедрение в клиническую практику аппаратов для проведения брахитерапии с источником высокой мощности при аналогичном уровне эффективности и токсичности позволяет существенно

снизить сроки лечения и пребывания пациенток в стационаре, минимизирует облучение персонала.

Наш клинический опыт лечения 74 пациенток с РШМ также демонстрирует высокую эффективность как локального контроля ($87,8 \pm 3,8$ % в течение года), так и ОВ больных ($83,3 \pm 4,3$ % в течение года) при низкой (21,6 %) частоте развития и выраженности лучевых реакций (только в 1 (1,3 %) случае отмечена токсичность II степени).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (incidence and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Parkin D., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55(2):74–108. PMID: 15761078.
3. Kamangar F., Dores G., Anderson W. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol 2006;24(14):2137–50. PMID: 16682732. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2308.
4. Gustafsson L., Ponten J., Zack M., Adami H. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. Cancer Causes Control 1997;8(5):755–63. PMID: 9328198.
5. Koutsky L., Ault K., Wheeler C. et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002;347(21):1645–51. PMID: 12444178. DOI: 10.1056/NEJMoa020586.
6. Green J., Kirwan J., Tierney J. et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2001;358(9284):781–6. PMID: 11564482. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05965-7.
7. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cervical cancer. National Comprehensive Cancer Network, v. 1.2018. October 2017.
8. Lanciano R., Won M., Coia L., Hanks G. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20(4):667–76. PMID: 2004942.
9. Hanks G., Herring D., Kramer S. Patterns of care outcome studies. Results of the national practice in cancer of the cervix. Cancer 1983;51(5):959–67. PMID: 6821861.
10. Coia L., Won M., Lanciano R. et al. The patterns of care outcome study for cancer of the uterine cervix. Results of the second national practice survey.

- Cancer 1990;66(12):2451–6. PMID: 2249184.
11. Montana G., Martz K., Hanks G. Patterns and sites of failure in cervix cancer treated in the USA in 1978. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(1):87–93. PMID: 1993634.
12. Logsdon M., Eifel P. FIGO IIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(4):763–75. PMID: 10098431.
13. Wang X., Liu R., Ma B. et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced uterine cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD007563. PMID: 20614461. DOI: 10.1002/14651858.CD007563.pub2.
14. Demanes D., Rodriguez R., Bendre D., Ewing T. High dose rate transperineal interstitial brachytherapy for cervical cancer: High pelvic control and low complication rates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(1):105–12. PMID: 10477013.
15. Park H., Suh C., Kim G. Fractionated high-dose-rate brachytherapy in the management of uterine cervical cancer. *Yonsei Med J* 2002;43(6):737–48. PMID: 12497657. DOI: 10.3349/ymj.2002.43.6.737.
16. Viswanathan A., Erickson B. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(1):104–9. PMID: 19619956. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.043.
17. Каприн А.Д., Трахтенберг А.Х. Атлас по классификации стадий злокачественных опухолей (TNM). Перевод с англ. 2-е изд. М.: Практическая Медицина, 2014. 650 с. [Kaprin A.D., Trakhtenberg A.Kh. Atlas for TNM classification of malignant tumors. Transl. from Eng. 2nd edn. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2014. 650 p. (In Russ.)].
18. Cox J., Stetz J., Pajak T. et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341–6. PMID: 7713792. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.

Вклад авторов

М.В. Киселева: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;
И.Ю. Гордон: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
М.Н. Лунькова: анализ полученных данных (включая статистический);
И.А. Гулидов: научная консультация, оценка актуальности цитируемых публикаций, административная поддержка.

Authors' contributions

M.V. Kiseleva: developing the research design, obtaining data for analysis;
I.Yu. Gordon: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
M.N. Lun'kova: analysis of the obtained data (including statistical analysis);
I.A. Gulidov: scientific consultation, assessment of the relevance of cited publications, administrative support.

ORCID авторов

И.А. Гулидов: <https://orcid.org/0000-0002-2759-297X>

ORCID of authors

I.A. Gulidov: <https://orcid.org/0000-0002-2759-297X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 14.02.2018. **Принята к публикации:** 15.04.2018.

Article received: 14.02.2018. **Accepted for publication:** 15.04.2018.

Молекулярно-биологические профили гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии

С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, А.Г. Кедрова, А.С. Федотова, Е.А. Обухова

Кафедра акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

Цель исследования — изучение молекулярно-биологических параметров гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, в которое были включены 77 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом «гиперпластический процесс эндометрия»: 34 — с гиперплазией эндометрия, 33 — с эндометриальной интраэпителиальной неоплазией. Группу сравнения составили 30 пациенток, у которых по данным гистологического исследования не было выявлено патологии эндометрия.

Результаты. Пациентки с эндометриальной интраэпителиальной неоплазией относятся к группе высокого риска по возможной малигнизации. Высокая ангиогенная активность, выраженная васкуляризация, гипоксические нарушения в эндометрии являются важными факторами, способствующими прогрессированию пролиферативных процессов и дальнейшей опухолевой трансформации. Белки-ингибиторы апоптоза сурвивин и Bcl-2 более активно экспрессируются при появлении клеточной атипичности, что может указывать на их участие в процессах злокачественной трансформации клеток и инвазивного роста.

Выводы. Полученные нами данные еще раз подтверждают важную роль сурвивина и Bcl-2 в формировании гиперпластических процессов в эндометрии.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, эндометриальная интраэпителиальная неоплазия, ингибиторы апоптоза, сурвивин, Bcl-2

Для цитирования: Леваков С.А., Шешукова Н.А., Кедрова А.Г. и др. Молекулярно-биологические профили гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(2):76–81.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-76-81

Molecular profiles of endometrial hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia

S.A. Levakov, N.A. Sheshukova, A.G. Kedrova, A.S. Fedotova, E.A. Obukhova

Department of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Objective: to assess molecular profiles of endometrial hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia.

Materials and methods. We conducted a retrospective study that included 77 patients with a morphologically verified hyperplastic process in the endometrium. Of them, 34 patients had endometrial hyperplasia and 33 patients had endometrial intraepithelial neoplasia. The control group comprised 30 women with no endometrial disorders according to the results of histological examination.

Results. Patients with endometrial intraepithelial neoplasia are at high risk of developing cancer. High angiogenic activity, pronounced vascularization, and endometrial hypoxia are believed to be important risk factors contributing to tumor proliferation and transformation. The expression of inhibitors of apoptosis, such as survivin and Bcl-2, is usually increased in atypical cells, which may indicate their involvement in malignant transformation of cells and tumor invasive growth.

Conclusion. Our findings confirm the important role of survivin and Bcl-2 in hyperplastic processes in the endometrium.

Key words: endometrial hyperplasia, endometrial intraepithelial neoplasia, inhibitors of apoptosis, survivin, Bcl-2

For citation: Levakov S.A., Sheshukova N.A., Kedrova A.G. et al. Molecular profiles of endometrial hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(2):76–81.

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) представляют собой гетерогенную группу преимущественно доброкачественных морфо-

функциональных изменений в слизистой оболочке тела матки. При появлении в ткани эндометрия клеточной атипичности разной степени выраженности

ГПЭ приобретают характер предракового заболевания.

Новая классификация патологии эндометрия (Всемирная организация здравоохранения, 2014) основана на выделении 2 категорий его изменений: доброкачественной, неатипической гиперплазии эндометрия (endometrial hyperplasia, EH) и эндометриальной (эндометриоидной) интраэпителиальной неоплазии (endometrial intraepithelial neoplasia, EIN), или атипической гиперплазии.

Сегодня продолжают активно изучать молекулярно-биологические механизмы развития гиперплазий эндометрия. В литературе обсуждается целый ряд теорий возникновения ГПЭ: роль несбалансированной длительной эстрогенной стимуляции, нарушение рецептивности эндометрия, неадекватная реакция эндометрия на оказываемые воздействия, зависимость от экспрессии различных факторов местной регуляции (факторы роста, маркеры пролиферации и апоптоза), нарушение функции иммунной системы и др.

Комплексный подход к изучению проблемы ГПЭ является наиболее правильным, позволяет повысить качество диагностики данного патологического состояния, провести правильную оценку факторов прогноза ГПЭ и представить патогенетические обоснования для лечения и профилактики.

Целью настоящего исследования явилось изучение молекулярно-биологических параметров EH и EIN.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование, в которое были включены 77 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом ГПЭ: 34 – с EH, 33 – с EIN. Группу сравнения составили 30 пациенток, у которых по данным гистологического исследования не было выявлено патологии эндометрия. Средний возраст пациенток – $48,2 \pm 2,9$ года. Показаниями для госпитализации в стационар и проведения раздельного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии явились аномальные маточные кровотечения и/или наличие патологии эндометрия по данным ультразвукового исследования.

В исследование не были включены пациентки с онкологическими заболеваниями, острыми воспалительными процессами органов малого таза, миомой матки больших размеров и эндометриозом.

Комплексное обследование женщин включало сбор анамнеза, оценку соматического статуса, менструальной и репродуктивной функций.

Морфологическое исследование проводили в Московском городском центре патологоанатомических исследований при Городской клинической больнице № 5 и кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России. Иммуноморфологические исследования уровней продукции фермента лизилоксидазы (LOX), белков сурвивина и его антагониста SMAC (second mitochondria-derived activator of caspases – вторичный митохондриальный активатор каспаз) проводили в ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН». Материалом для морфологического исследования служили соскобы эндометрия, полученные при раздельном диагностическом выскабливании матки.

Использовали иммунопероксидазный и иммунофлуоресцентный методы исследования и 14 первичных специфических моно- и поликлональных антител производства DAKO (Германия) и Lab Vision (США) к рецепторам эстрогенов альфа (ER- α , клон SP1), рецепторам прогестерона (PgR, клон SP2), маркеру пролиферирующих клеток, ядерному белку Ki-67, ингибитору апоптоза Bcl-2, индуктору апоптоза Bax, сосудисто-эндотелиальному фактору роста (VEGF, клон G153-694), трансформирующему фактору роста бета-1 (TGF- β 1), фибронектину, иммуноглобулинам M (IgM), иммуноглобулинам G (IgG). Экспрессию LOX – компонента внеклеточного матрикса – определяли с помощью иммуногистохимического исследования, которое проводили методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием специфических поликлональных антител к LOX на парафиновых срезах. Уровень продукции белка-ингибитора апоптоза сурвивина (митохондриальная форма) и его антагониста – белка SMAC определяли в тех же образцах эндометрия. Использовали лизаты полученного тканевого материала, взятие которого проводили согласно стандартной процедуре. Образцы лизатов хранили при температуре от -20 до -80 °C в течение 4 сут в условиях отсутствия микробной контаминации. Образцы подвергали замораживанию – оттаиванию только однократно. После размораживания образцы тщательно перемешивали. Не использовали образцы с повышенным содержанием липидов и с признаками бактериального заражения. В данной работе для исследования образцов эндометрия был использован диагностический набор «Пептосурвим».

Результаты и обсуждение

Комплексное иммуногистохимическое исследование позволило дать характеристику ключевых молекулярно-биологических особенностей EH и EIN и представить их профили (рис. 1).

При EIN отмечается максимально высокое содержание белка-ингибитора апоптоза сурвивина (табл. 1). Его экспрессия в 3 раза ($1,2 \pm 0,1$) выше, чем в группе сравнения ($0,40 \pm 0,06$), а также достоверно больше показателя при EH ($0,80 \pm 0,02$), $p < 0,05$.

Параллельное исследование продукции антагониста сурвивина – белка SMAC показало, что его

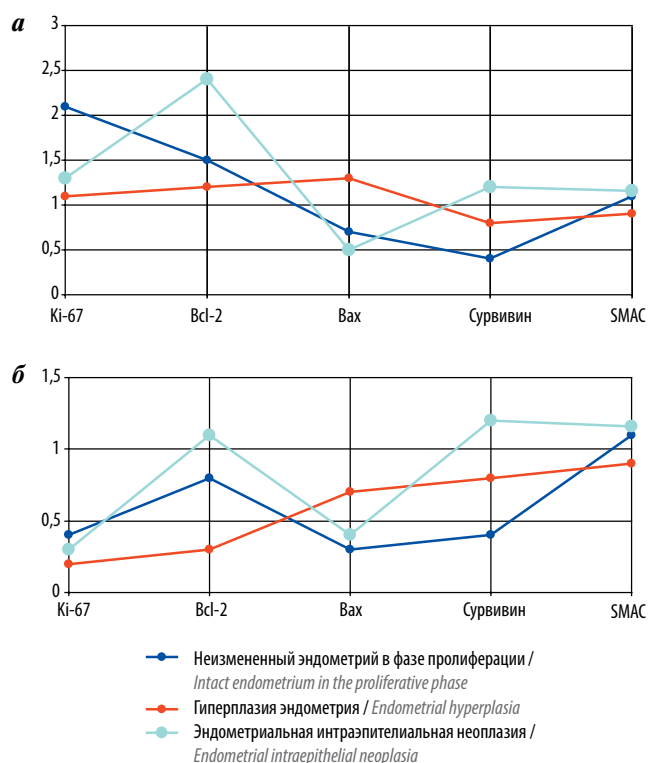


Рис. 1. Молекулярно-биологические профили неизмененного эндометрия в фазе пролиферации, при гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии: а — эпителиальные клетки желез эндометрия; б — стромальные клетки и экстрацеллюлярный матрикс эндометрия

Fig. 1. Molecular profiles of the intact endometrium in the proliferative phase, endometrial hyperplasia, and endometrial intraepithelial neoplasia: а — endometrial gland epithelial cells; б — stromal cells and endometrial extracellular matrix

концентрация при изученных патологических процессах статистически достоверно не меняется, в том числе и по сравнению с контрольными наблюдениями ($p > 0,05$).

Таблица 1. Результаты определения относительного количества белков сурвивина и SMAC в клетках неизмененного эндометрия в фазе пролиферации, при гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии

Table 1. Relative levels of survivin and SMAC in the intact endometrium in the proliferative phase, endometrial hyperplasia, and endometrial intraepithelial neoplasia

Показатель Parameter	Эндометрий, фаза пролиферации (n = 30) Endometrium in the proliferative phase (n = 30)	Гиперплазия эндометрия (n = 34) Endometrial hyperplasia (n = 34)	Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (n = 33) Endometrial intraepithelial neoplasia (n = 33)
Суммарный белок в образце, мг/мл Total protein in the sample, mg/mL	2,5	2,5	2,5
Титр антител к сурвивину* Level of anti-survivin antibodies*	0,40 ± 0,06	0,80 ± 0,02	1,2 ± 0,1
Титр антител к SMAC** Level of anti-SMAC antibodies*	1,107 ± 0,05	0,90 ± 0,04	1,16 ± 0,04

*Оптическая плотность при длине волны 492 нм. **SMAC — вторичный митохондриальный активатор каспаз.

*Absorbance at a wavelength of 492 nm. **SMAC — second mitochondria-derived activator of caspases.

Изучение экспрессии другого ингибитора апоптоза — Bcl-2 показало, что по сравнению с неизмененным эндометрием в фазе пролиферации его экспрессия достоверно ниже при ЕН как в эпителии желез ($1,5 \pm 0,03$ и $1,2 \pm 0,02$), так и в строме ($0,8 \pm 0,02$ и $0,3 \pm 0,01$). При EIN экспрессия Bcl-2 достоверно больше контрольных показателей и показателей при ЕН и составляет $2,4 \pm 0,6$ (в эпителии) и $1,1 \pm 0,4$ (в строме).

Экспрессия индуктора апоптоза Bax по сравнению с неизмененным эндометрием группы сравнения достоверно выше при ЕН в эпителии желез ($1,3 \pm 0,4$ и $1,1 \pm 0,08$) и в строме ($0,7 \pm 0,05$ и $0,5 \pm 0,06$) ($p < 0,05$), однако при EIN она ниже и практически не отличается от контрольных показателей.

Результаты иммуноморфологического исследования маркера пролиферации показали, что экспрессия Ki-67 по сравнению с неизмененным эндометрием в фазе пролиферации ($2,1 \pm 0,03$ — в эпителии; $0,4 \pm 0,01$ — в строме) достоверно ниже при ЕН как в эпителии клеток желез ($1,1 \pm 0,04$ и $1,2 \pm 0,03$), так и в строме ($0,2 \pm 0,01$ и $0,2 \pm 0,01$). При EIN, в сравнении с гиперплазией эндометрия, она несколько повышается в эпителии ($1,3 \pm 0,08$), уже достоверно не отличаясь от стромального уровня в группе контроля ($0,3 \pm 0,02$).

Иммуноморфологическое исследование факторов роста (VEGF и TGF- $\beta 1$) также показало их разное накопление при различных вариантах ГПЭ. Экспрессия VEGF по сравнению с неизмененным эндометрием контрольной группы была достоверно ниже при разных видах гиперплазии эндометрия как в эпителии желез, так и в строме ($p < 0,05$). Экспрессия VEGF несколько повышалась в строме ($0,8 \pm 0,13$) и в эпителии желез ($1,9 \pm 0,14$) при EIN. Однако в наших исследованиях эти различия оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$). При EIN также была характерна

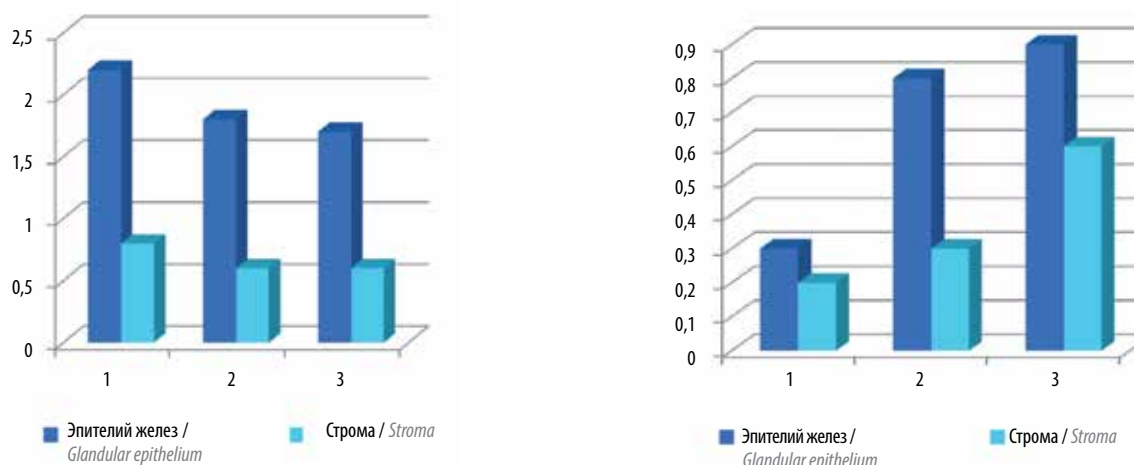


Рис. 2. Уровень экспрессии VEGF и TGF-β1: 1 – неизменный эндометрий в фазе пролиферации; 2 – гиперплазия эндометрия; 3 – эндометриальная интраэпителиальная неоплазия

Fig. 2. Levels of VEGF and TGF-β expression 1: 1 – intact endometrium in the proliferative phase; 2 – endometrial hyperplasia; 3 – endometrial intraepithelial neoplasia

неравномерная экспрессия VEGF в разных железах и в участках стромы (рис. 2).

Продукция и накопление TGF-β1 по сравнению с неизменным эндометрием в фазе пролиферации ($0,3 \pm 0,2$) были достоверно выше в эпителии желез при ЕН ($0,9 \pm 0,05$) и EIN ($0,6 \pm 0,07$) ($p < 0,05$). В строме экспрессия TGF-β1 повышена в 2 раза при ЕН ($0,5 \pm 0,03$) и в 5 раз – при EIN ($1,1 \pm 0,08$).

В наших исследованиях экспрессия ароматазы цитохрома P450 в группе сравнения не выявлялась. Слабовыраженная экспрессия была обнаружена в эпителии желез в единичных наблюдениях при ЕН и EIN.

Исследование экспрессии фибронектина показало, что она минимальна и равномерно выражена в наблюдениях с неизменным эндометрием в фазе пролиферации и при ЕН. При EIN экспрессия фибронектина также была слабой или местами умеренной (рис. 3–5).

Нами определена экспрессия компонента внеклеточного матрикса – LOX у пациенток с неизменным и гиперплазированным эндометрием. Мы не выявили достоверных различий между эндометрием в фазу пролиферации (37 ± 3), ЕН (29 ± 3) и продукцией и накоплением LOX ($p > 0,05$). Между нормальным эндометрием и ЕН не существует принципиальной разницы в количестве клеток, содержащих LOX (табл. 2).

В неизменном эндометрии секреция LOX составляет в среднем 30 клеток в поле зрения, снижаясь в зависимости от фазы менструального цикла от пролиферативной к секреторной фазе от 37 до 31. Локализация LOX преимущественно цитоплазматическая, незначительное содержание LOX отмечено в стромальном компоненте. При ЕН число клеток, содержащих LOX, составило 17–48, в среднем 30 клеток на единицу поля $0,0384 \text{ мм}^2$. При ЕН имеет место тенденция

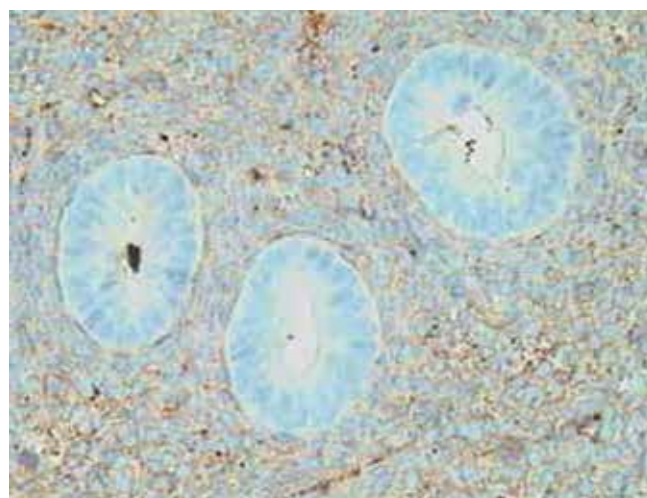


Рис. 3. Неизменный эндометрий в фазе пролиферации. Слабая равномерная экспрессия фибронектина в строме. Непрямой иммунопероксидазный метод с антителами к фибронектину, $\times 400$

Fig. 3. Intact endometrium in the proliferative phase. Weak homogeneous expression of fibronectin in the stroma. Indirect immunoperoxidase staining using anti-fibronectin antibodies, $\times 400$

к повышению секреции цитоплазматической LOX в стромальном компоненте и в небольшом количестве – в железистом. Однако результаты нашего исследования показали, что экспрессия LOX при EIN составляет 68 ± 6 , а число клеток с положительной реакцией на LOX в поле зрения микроскопа площадью $0,0384 \text{ мм}^2$ при EIN эндометрия составляет более 67 % по отношению к норме, что можно использовать как один из диагностических признаков EIN. При этом число таких клеток увеличивалось как в железах, так и в строме эндометрия.

Оценка функционального потенциала гиперплазированного эндометрия указала на сходство

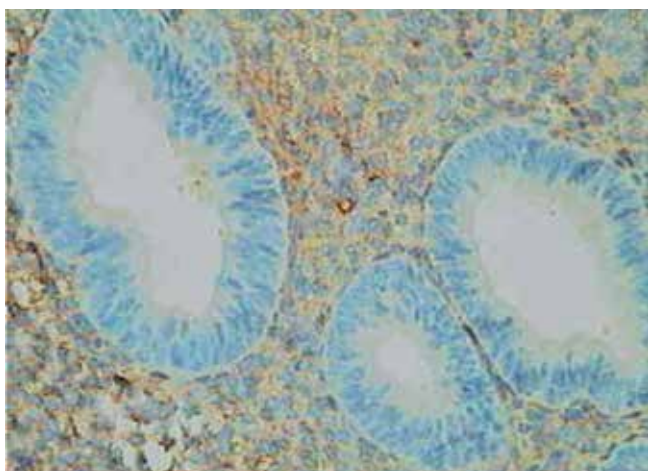


Рис. 4. Гиперплазия эндометрия. Умеренная равномерная экспрессия фибронектина в строме. Непрямой иммунопероксидазный метод с антителами к фибронектину, ×400

Fig. 4. Endometrial hyperplasia. Moderate homogeneous expression of fibronectin in the stroma. Indirect immunoperoxidase staining using anti-fibronectin antibodies, ×400

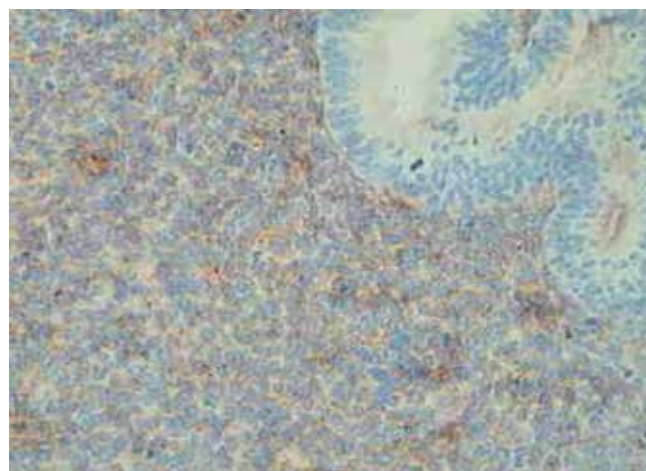


Рис. 5. Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия. Умеренная равномерная экспрессия фибронектина в строме. Непрямой иммунопероксидазный метод с антителами к фибронектину, ×400

Fig. 5. Endometrial intraepithelial neoplasia. Moderate homogeneous expression of fibronectin in the stroma. Indirect immunoperoxidase staining using anti-fibronectin antibodies, ×400

нарушения экспрессии PgR и ER-α. Так, экспрессия ER-α и PgR по сравнению с неизмененным эндометрием в фазе пролиферации достоверно ниже при ЕН (соответственно либо в эпителии желез, либо в строме), а при EIN — и в эпителии желез, и в строме.

Соотношение ER-α/PgR в эпителии желез и строме при ЕН составило 0,95, при EIN — 1,46 (в эпителии) и 0,53 (в строме). В группе сравнения в эндометрии в фазе пролиферации соотношение ER-α/PgR в эпителиальном компоненте составило 1,12, в строме — 1,13.

Таким образом, ЕН и EIN принципиально отличаются по ряду молекулярно-биологических параметров. При наличии ЕН активность пролиферативных процессов в эпителиальных клетках эндометрия и его стромальном компоненте остается невысокой, а уровень апоптоза позволяет в достаточной мере сдерживать пролиферативные процессы.

Повышение уровня сурвивина при ЕН связано именно с наличием быстро делящихся или находящихся в процессе противостояния апоптозу клеток. На начальных этапах формирования патологических процессов в эндометрии (ЕН) имеют место низкая ангиогенная активность и тенденция к усилению активности процессов склерозирования (повышенный уровень TGF-β1) как в эпителии желез, так и во внеклеточном матриксе. Сниженный уровень экспрессии VEGF у пациенток с ЕН свидетельствует о недостаточной активности процессов ангиогенеза в растущей ткани эндометрия и наряду с тромбозом сосудов является причиной его очаговой ишемии. Повышенная продукция TGF-β1 при угнетенном апоптозе сдерживает пролиферативную активность и дает возможность предположить, что ЕН на данном этапе остается подконтрольным процессом и может

Таблица 2. Экспрессия лизилоксидазы в клетках неизмененного эндометрия в фазе пролиферации, при гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии

Table 2. Lysyl oxidase expression in the intact endometrium in the proliferative phase, endometrial hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia

Показатель Parameter	Эндометрий, фаза пролиферации (n = 30) Endometrium in the proliferative phase (n = 30)		Гиперплазия эндометрия (n = 34) Endometrial hyperplasia (n = 34)		Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (n = 33) Endometrial intraepithelial neoplasia (n = 33)	
	Разброс значений Range	M ± σ	Разброс значений Range	M ± σ	Разброс значений Range	M ± σ
Экспрессия лизилоксидазы Lysyl oxidase expression	37–44	37 ± 3	17–48	29 ± 3	52–80	68 ± 6

Примечание. M ± σ — среднее значение ± стандартное отклонение.
Note. M ± σ — mean ± standard deviation.

регрессировать после лечения или даже самостоятельно.

При EIN имеет место дисбаланс между процессами пролиферации и запрограммированной гибелью клеток – апоптоз резко угнетается. Повышенный синтез белков-ингибиторов апоптоза сурвивина и Bcl-2 и одновременное снижение экспрессии индуктора апоптоза Вах (что можно рассматривать как один из метаболических признаков гипоксии) приводят к устойчивости патологических очагов эндометрия к апоптозу и резистентности клеток к гипоксии, что может явиться дополнительными факторами, в сочетании с которыми EIN прогрессирует в аденокарциному.

На ранних стадиях прогрессии патологического процесса (EIN) в строме эндометрия отмечаются активные процессы стромообразования и неоангиогенеза, приводящие к формированию состояния гипоксии, наблюдается высокая экспрессия LOX, Ki-67, VEGF, TGF- β 1, фибронектина.

Выводы

Таким образом, пациентки с EIN относятся к группе высокого риска по возможной малигнизации. Высокая ангиогенная активность, выраженная васкуляризация, гипоксические нарушения в эндометрии являются важными факторами, способствующими прогрессированию пролиферативных процессов в ткани эндометрия и дальнейшей опухолевой трансформации.

Белки-ингибиторы апоптоза сурвивина и Bcl-2 более активно экспрессируются при появлении клеточной атипии, что может указывать на их участие в процессах злокачественной трансформации клеток и инвазивного роста.

Полученные нами данные еще раз подтверждают важную роль изучаемых белков в формировании ГПЭ и подтверждают правильность современных представлений о ГПЭ как о результате нарушения равновесия между процессами пролиферации и апоптоза клеток, которые регулируются клеточными и внеклеточными компонентами на молекулярном уровне.

Вклад авторов

С.А. Леваков: разработка дизайна исследования;

Н.А. Шешукова: непосредственный отбор пациентов и анализ архивных данных;

А.Г. Кедрова: обзор литературы;

А.С. Федотова: морфологический и клинический анализ;

Е.А. Обухова: статистическая обработка и корреляционный анализ морфологических и клинических данных.

Authors' contributions

S.A. Levakov: developing the research design;

N.A. Sheshukova: direct selection of patients and analysis of archival data;

A.G. Kedrova: review of literature;

A.S. Fedotova: morphological and clinical analysis;

E.A. Obukhova: statistical processing and correlation analysis of morphological and clinical data.

ORCID авторов

С.А. Леваков: <https://orcid.org/0000-0002-4591-838X>

А.Г. Кедрова: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

ORCID of authors

S.A. Levakov: <https://orcid.org/0000-0002-4591-838X>

A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 17.04.2018. **Принята к публикации:** 21.05.2018.

Article received: 17.04.2018. **Accepted for publication:** 21.05.2018.

Прогностические модели в диагностике рака яичников

С.О. Никогосян¹, А.З. Загаштоков¹, Н.Е. Левченко¹, М.М. Тхакохов²

¹Гинекологическое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²Кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 115409 Москва, ул. Москворечье, 16

Контакты: Аслан Замахшариевич Загаштоков zagamedik@mail.ru

Несмотря на неоспоримые успехи современной науки и медицины, насущные проблемы онкологии и, в частности, онкогинекологии до сих пор остаются нерешенными. Так, 5-летняя общая выживаемость при раке яичников I стадии составляет 89 %, IV стадии — 17 %. Учитывая, что жалобы у больных раком яичников появляются лишь после выхода опухоли за пределы органа, важнейшим и ключевым фактором успешного лечения является правильная диагностика новообразований яичников. Соблюдение верного алгоритма, объема исследований и правильное выполнение хирургического пособия способны значительно улучшить результаты лечения. В статье пойдет речь о трудностях диагностики злокачественных опухолей яичников.

Ключевые слова: рак яичников, CA-125, HE4, ультразвуковое исследование, трансвагинальное ультразвуковое исследование, скрининг

Для цитирования: Никогосян С.О., Загаштоков А.З., Левченко Н.Е., Тхакохов М.М. Прогностические модели в диагностике рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(2):82–9.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-82-89

Malignant ovarian tumors diagnostics difficulties

S.O. Nikoghosyan¹, A.Z. Zagashtokov¹, N.E. Levchenko¹, M.M. Thakokhov²

¹Gynecological department of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 16 Moskvorechye St., 115409 Moscow, Russia

Despite the undeniable successes of modern medicine, the problems of oncology and, in particular, oncogynecology are still unresolved. Thus, a 5-year overall survival rate for stage I ovarian cancer is 89 %, for stage IV — 17 %. Given that complaints in patients with ovarian cancer appear only after the tumor has passed beyond the organ, the most important and key factor in successful treatment is the correct diagnosis of ovarian neoplasm. Observance of the correct algorithm and correct surgery can significantly improve the results of treatment. The article will discuss the difficulties of diagnosing ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, CA-125, HE4, ultrasound examination, transvaginal ultrasound examination, screening

For citation: Nikoghosyan S.O., Zagashtokov A.Z., Levchenko N.E., Thakokhov M.M. Malignant ovarian tumors diagnostics difficulties. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(2):82–9.

Введение

Истинную распространенность новообразований яичников сложно определить. В подавляющем большинстве случаев они имеют доброкачественный характер и часто не требуют специального лечения. Общая 5-летняя выживаемость при раке яичников (РЯ) в странах Европы составляет 37,6 % [1], а 5-летняя выживаемость пациенток с I стадией заболевания — 89 % [2]. К сожалению, малая онкологическая настороженность врачей общей практики и гинекологов приводит к тому, что заболевание выявляется на поздних стадиях, когда 5-летняя выживаемость достигает только 17 % [2]. Эта проблема известна сообществу

врачей, в ее решении и совершенствовании алгоритма обследования больных заинтересован коллектив авторов.

Обществом онкологов-гинекологов (Society of Gynecologic Oncology, SGO) и Американской коллегией акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) в качестве международного стандарта выявления РЯ принят алгоритм обследования женщин, который включает клинический осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и определение уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови [3–5]. Несмотря на возможности предоперационной диагностики,

у 0,9–4,2 % больных, оперированных с диагнозом доброкачественных опухолей яичников, при гистологическом исследовании обнаруживаются злокачественные новообразования [6]. Цель статьи – раскрыть основные ошибки в диагностике РЯ и указать на варианты их решения.

Диагностические ошибки

На современном этапе развития медицины у врача в наличии имеется ряд объективных инструментальных методов обследования пациента, которые обладают достаточно высокой специфичностью. Так, точность компьютерной томографии в определении опухоли яичников доходит до 96 % [7]. Чувствительность и специфичность магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МРТ с внутривенным контрастированием составляют 81 и 98 % соответственно [8], при использовании позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, – 91 и 100 % соответственно [9]. Тем не менее неправильное планирование обследования или неверная трактовка данных приводят к позднему началу лечения. Попробуем разобрать ошибки, которые становятся причиной этого нежелательного результата.

Ошибки диагностики злокачественных образований яичников можно разделить на субъективные и объективные. На наш взгляд, к субъективным причинам относятся ошибки изучения анамнеза и клинического осмотра, планирование обследования с низким уровнем онкологической настороженности, неверная оценка процесса во время диагностической лапароскопии. К сожалению, это приводит к тому, что период с момента появления жалоб до установления диагноза длится от 10 дней до 1 года. Остановимся подробнее на каждой из вышеперечисленных позиций.

УЗИ, будучи включенным в алгоритм обследования больных с подозрением на РЯ, является ключевым методом исследования, способным вовремя распознать образования, подозрительные на злокачественные. Из ошибок диагнозов чаще всего встречается неправильная трактовка структуры образований. В 100 % случаев ошибок отмечается неправильная интерпретация выраженной сосудистой сети с низким индексом резистентности в паренхиме опухоли (один из косвенных признаков малигнизации, к которым также относятся солидные образования неоднородного строения, наличие асцита, наличие 4 и более папиллярных структур в кистах, комплексные кисты общим размером >10 см, наличие признаков кровотока в структуре кист [10, 11]).

Как уже упоминалось выше, ошибки диагностики РЯ встречаются на всех этапах исследования. Это же касается и вынесения показаний для определения уровня опухолевого маркера СА-125. Эпителиальные

злокачественные опухоли вырабатывают гликопротеид СА-125, который стал ведущим при диагностике РЯ. Показано, что уровень СА-125 повышается только у 55 % больных при размере опухоли <1 см, у 80 % больных при опухолях размером 1–5 см и у 92 % больных при опухолях размером >5 см. Чувствительность СА-125 при ранних стадиях РЯ составляет 50 %, при поздних стадиях – 85–96 % [12]. Это означает, что в половине случаев с РЯ начальной стадии уровень СА-125 не превышает норму и, следовательно, не может стать весомым фактором скрининга.

Обращает на себя внимание то, что не все морфологические варианты злокачественных новообразований яичников одинаково экспрессируют маркер СА-125. Так, например, повышение уровня СА-125 в крови чаще всего наблюдается при эпителиальных новообразованиях яичников: у 90 % пациенток с серозной аденокарциномой и у 82 % больных низкодифференцированным раком. Сравнительно реже повышенная концентрация СА-125 в крови наблюдается при эндометриоидной и муцинозной карциномах: 30–60 и 30 % случаев соответственно.

Таким образом, отсутствие экспрессии онкомаркера у пациентки не означает факт отсутствия самой опухоли. Повышение уровня СА-125 не всегда означает наличие опухоли, так, повышенный уровень маркера описан и при неонкологических заболеваниях: туберкулезе, пневмонии, панкреатите, эндометриозе, миоме матки, а также при менструации и беременности [13]. По этой причине исследования одного лишь онкомаркера не будет достаточно для установления точного диагноза или исключения злокачественного новообразования.

Не менее важными отрицательными факторами, оказывающими влияние на конечный итог лечения, являются тактические ошибки диагностики злокачественных опухолей яичников при лапароскопии. Диагноз устанавливается на основании ревизии внешнего вида образования у 46 % пациенток, а подозрение на злокачественную опухоль при лапароскопии возникает в 15 % случаев. Подобные пренебрежения ведут к недооценке эндоскопической картины, отсутствию осмотра удаленной опухоли на разрезе оперирующим хирургом у 41 % больных. Кроме того, свой вклад в проблему вносят тактические ошибки хирургов: в 30–40 % случаев удаление «кисты» или яичника сопровождается разрывом капсулы. Контейнеры для извлечения опухоли используются лишь в 5 % наблюдений. Во время операции не проводятся забор свободной жидкости либо смыв из брюшной полости для цитологического исследования, резекция второго яичника и биопсия большого сальника, ревизия и биопсия лимфатических узлов и брюшины, срочное морфологическое исследование выполняется в 10 % случаев. Конверсии (переход к лапаротомии)

осуществляются не чаще чем в 5 % наблюдений [14]. В 85 % случаев диагноз «злокачественная опухоль яичника» устанавливается только при плановом морфологическом исследовании. Еще одна тактическая ошибка — нежелание направлять пациенток на лечение в специализированные медицинские учреждения, несмотря на то что выживаемость больных РЯ I и II стадий соответственно на 30 и 42 % выше при проведении лечения в специализированных клиниках, нежели у оперированных в стационарах общего профиля [14].

К объективным причинам неполноценной диагностики РЯ можно отнести отсутствие медицинской техники для УЗИ органов малого таза и определения уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови, ложноположительные и ложноотрицательные результаты УЗИ и иммунологических методов исследований, отсутствие возможности проведения срочного микроскопического исследования опухоли при госпитализации больной в ночное время.

Как избежать диагностических ошибок

Основной принцип правильного обследования пациентки — соблюдение алгоритма диагностических мероприятий, исключение неоправданного игнорирования каждого из его пунктов: тщательный сбор анамнеза, физикальное исследование, УЗИ брюшной полости, включая малый таз и забрюшинное пространство, определение уровня опухолевых маркеров в сыворотке крови, аспирационная биопсия эндометрия и микроскопическое исследование полученного материала, изучение кариотипа (у больных с первичной аменореей). Разберем подробнее эти пункты.

Анамнез заболевания позволяет определить правильный вектор исследования. Корректная трактовка жалоб пациентки, физикальный и гинекологический осмотры позволяют заподозрить злокачественную опухоль яичников и провести стартовое обследование больной. К сожалению, на начальных стадиях эпителиальные опухоли (РЯ) протекают бессимптомно. По этой причине при общении с пациенткой прежде всего стоит помнить о факторах риска развития заболевания. Так, высокий риск злокачественных опухолей яичников наблюдается у женщин в возрасте от 49 лет с отягощенным наследственным анамнезом (мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*, синдром Линча) и после гиперстимуляции яичников, при использовании заместительной гормональной терапии, эндометриозе, ожирении. Зачастую семиотика РЯ нивелируется сопутствующими заболеваниями. Жалобы у больных РЯ появляются только тогда, когда опухоль выходит за пределы органа. Именно поэтому женщины перименопаузального и пожилого возраста с кардиологическими, гастроэнтерологическими, пульмонологическими, нефрологическими и, в особенности,

гинекологическими заболеваниями должны быть направлены на консультацию онколога. Немаловажными принципами хирургического вмешательства при подозрении на РЯ являются обязательная ревизия органов брюшной полости, включая малый таз, взятие смыва или асцитической жидкости для цитологического исследования, удаление придатков матки на стороне пораженного яичника, биопсия контралатерального яичника, большого сальника, множественная биопсия брюшины и всех подозрительных участков, срочное микроскопическое исследование опухоли, конверсия и выполнение радикальной операции (более того, выполнение радикальной операции должно осуществляться при наличии в штате клиники сертифицированного онкогинеколога) [15].

Прогностические модели в диагностике рака яичников

Необходимость создания удобного и точного алгоритма определения риска РЯ является насущной проблемой, первые шаги к ее решению были предприняты в 1990 г. I. Jacobs и соавт. При попытке установить наиболее точные факторы риска (рассматривались возраст, менопаузальный статус, уровень маркера СА-125) авторы разработали шкалу RMI и показали, что ее чувствительность составляет 85 %, а специфичность — 97 % [16].

В 2010 г. в исследовании II фазы IOTA была доказана эффективность модели выявления злокачественных образований яичников, основанной на специфических изменениях в тканях яичниках, регистрируемых при УЗИ [17]. Модель показала чувствительность 92 % и специфичность 96 %.

В начале XXI века был открыт еще один специфичный для злокачественных новообразований яичников онкомаркер — HE4, кислый гликопротеин из семейства ингибиторов протеиназ, экспрессируемый эпителием органов репродуктивной системы, верхних дыхательных путей, поджелудочной железы [18, 19] и значительно превосходящий СА-125 по чувствительности и специфичности [20]. В 2010 г. R.G. Moore и соавт. предложили новую прогностическую модель — шкалу ROMA, сочетающую в себе измерения опухолевых маркеров СА-125 и HE4 [21, 22]. В сравнении с RMI шкала ROMA показала чувствительность 85,3 % у больных РЯ I и II стадий по сравнению с 64,7 % в случае шкалы RMI ($p < 0,0001$). Однако в 2011 г., по данным исследования M. Montagnana и соавт., было установлено, что эффективность шкалы ROMA гораздо выше у женщин в постменопаузе, чем у пациенток до менопаузы. Более того, исследования комбинации маркеров HE4 и СА-125 не показали лучших результатов, чем исследование исключительно уровня HE4 [23]. В метаанализе F. Dayyani и соавт. также подтвердили, что шкала ROMA имеет диагностические преимущества в сравнении с изучением

уровней онкомаркеров СА-125 и HE4 только у пациенток с ранним РЯ и в постменопаузе, но уточнили, что в этой группе пациенток эффективность шкалы ROMA выше, чем изучение уровней маркеров по отдельности [24].

В 2016 г. был проведен метаанализ с целью выявления оптимальной прогностической модели для РЯ, в котором сравнивали наиболее распространенную модель оценки RMI, 2 шкалы IOTA (simple rules и LR2) и шкалу ROMA (см. таблицу). Авторы пришли к выводу, что сочетание IOTA simple rules и субъективной оценки ультразвукового диагноза имеет наиболее высокую чувствительность и специфичность (91 и 91 % соответственно) в сравнении со шкалой RMI (чувствительность 75 %, специфичность 92 %) [25].

Учитывая повышенный интерес к проблеме, поиск новых опухолевых маркеров также продолжается. В систематическом обзоре R. T. Fortner и соавт. среди множества открытых опухолеассоциированных антигенов выделяют RhoGDI-AAbs и TUBA1CAAbs с высокой чувствительностью (89,5 и 89 % соответственно), однако с низкой специфичностью (80 и 75 % соответственно). Авторы пришли к выводам, что, во-первых, на данный момент все еще проведено недостаточно крупных исследований, которые могли бы внести уточнения, во-вторых, комбинация новых молекул в виде диагностической панели могла бы служить дополнением к УЗИ и зарекомендовавшим себя онкомаркерам [26].

Скрининг рака яичников

Учитывая описанные выше преимущества в выживаемости больных РЯ на ранних стадиях заболевания, разумеется, идея скрининга РЯ должна была быть проверена. Так, в 1993 г. началось исследование PLCO, в том числе направленное на изучение эффективности скрининга РЯ. В изучаемой группе пациенток ($n = 34\,253$) в течение 6 лет ежегодно определяли уровень онкомаркера СА-125, в течение 4 лет ежегодно проводили трансвагинальное УЗИ (ТВУЗИ) (при подозрениях на опухоли яичников пациенток направляли на более детальное обследование), в группе сравнения пациентки ($n = 34\,304$) проходили обычное плановое исследование ежегодно. По результатам проведенного исследования, при медиане наблюдения 12,4 года в группе пациенток, которым проводили скрининг, смертность от РЯ не была ниже, чем в контрольной группе [27]. У больных с ложноположительными результатами скрининга, которым по поводу подозрения на РЯ выполняли хирургические вмешательства, частота серьезных послеоперационных осложнений составила 15 % [27].

Авторы Kentucky Screening Study в своем нерандомизированном исследовании получили более обнадеживающие результаты. При ежегодном ТВУЗИ были

осмотрены 25 327 пациенток за период 1987–2005 гг. В исследование были включены женщины старше 50 лет без признаков РЯ и женщины старше 25 лет без признаков злокачественного новообразования, у которых имелся семейный анамнез заболевания РЯ. Медиана наблюдения составила 5,8 года, при этом 5-летняя выживаемость при РЯ в исследуемой группе была значительно выше (74,8 %), чем у пациенток, которые получали лечение в этом же лечебном учреждении за тот же период времени (53,7 %). К сожалению, полученные результаты не имеют достоверности по причине систематической ошибки различия длительности латентного периода, к тому же исследование было нерандомизированным, что может приводить к эффекту «здорового добровольца» [28].

Идея изучения эффективности скрининга РЯ также была реализована группой ученых из Японии [29]. За период с 1985 по 1999 г. в исследование вошли: в основную группу — 42 688 женщин, в группу сравнения — 40 799 женщин. Протокол скрининга заключался в определении уровня опухолевого маркера СА-125 и выполнении УЗИ (трансабдоминально и трансвагинально с 1990 г.). В исследуемой группе был использован следующий алгоритм: при нормальном уровне маркера СА-125 и данных УЗИ пациентку направляли на следующее обследование через год (и так до 5 ежегодных обследований). Если при обследовании в яичниках были выявлены признаки доброкачественных образований, но не было зарегистрировано повышения уровня СА-125 (и наоборот — при повышении уровня СА-125 без признаков злокачественных опухолей в яичниках), последующий контроль проводили через 3–6 мес. Если у женщины отмечались признаки злокачественных новообразований в яичниках и/или повышение уровня онкомаркера СА-125, пациентку направляли на последующее обследование и хирургическое лечение с обязательным повтором УЗИ и измерением уровня СА-125 до операции. Чувствительность данной схемы, по данным авторов, определена как 77,1 %, а специфичность — 99,9 %. К сожалению, результаты общей выживаемости не были опубликованы, и судить об эффективности программы не представляется возможным.

Исследование, включившее самое большое число пациенток, — UKSTOCS. В исследуемую группу вошли данные 98 305 пациенток (общее число — 202 638 женщин) за период с 2001 по 2005 г. Использованы 2 протокола скрининга, интерпретированные по шкале ROCA: ежегодное ТВУЗИ или ежегодное измерение уровня СА-125 с последующим ТВУЗИ в качестве теста 2-й линии; сравнение проводили с группой пациенток, скрининг которым не выполняли [30]. К сожалению, различий в общей выживаемости по результатам исследования получено не было [31], авторы исследования предполагают, что более

Сравнение прогностических моделей RMI, IOTA (simple rules и LR2) и ROMA
Comparison of RMI, IOTA (simple rules and LR2) and ROMA prognostic models

Показатель Parameter	IOTA		RMI	ROMA
	simple rules	LR2		
Используемые критерии оценки Diagnostic criteria	Ультразвуковые признаки Ultrasound features	Возраст и 5 ультразвуковых признаков Age and 5 ultrasound features	Критерии УЗИ, менопаузальный статус, уровень маркера CA-125 Ultrasound features, menopausal status and CA-125 level	Менопаузальный статус, уровень маркеров CA-125 и HE4 Menopausal status, levels of CA-125 and HE4
Способ подсчета Risk calculation	В-признаки: однокамерная структура; наличие солидных структур размером <7 мм; наличие акустических теней; гладкое, ровное многокамерное образование с максимальным диаметром <100 мм; отсутствие кровотока в структуре образования (№ 1 по цветовой шкале). М-признаки: образование с нечеткими и неровными контурами; наличие асцита; как минимум 4 папиллярные структуры в образовании; многокамерное образование неправильной формы максимальным диаметром >100 мм; обильный кровоток в образовании (№ 4 по цветовой шкале) B-features: unilocular, presence of solid components with the largest diameter <7 mm, presence of acoustic shadows, smooth multilocular tumor with largest diameter <100 mm, no blood flow (color score 1). M-features: irregular solid tumor, presence of ascites, at least 4 papillary structures, irregular multilocular solid tumor with largest diameter ≥100 mm, very strong blood flow (color score 4)	Вычисляется автоматически программным обеспечением современных УЗИ-аппаратов Calculated automatically by the software of ultrasound machines	РМІ = $U \times M \times CA-125$, где U – критерий УЗИ, M – менопаузальный статус, CA-125 – уровень онкомаркера на момент вычисления. Параметр M имеет 2 значения: 1 – пременопаузальный период, 2 – постменопауза. Параметр U рассчитывается следующим образом: по данным УЗИ вычисляется сумма баллов (многокамерная киста – 1 балл, очаги солидной ткани – 1 балл, двусторонние опухоли – 1 балл, асцит – 1 балл, метастазы в брюшной полости – 1 балл), при сумме 0–1 балл U = 1, при сумме 2–5 баллов U = 3 $RMI = U \times M \times CA-125$, where U is ultrasound findings, M is menopausal status, CA-125 is the level of this tumor marker by the moment of calculation. Menopausal status is either post-menopausal or pre-menopausal. The ultrasound score is calculated by awarding 1 point for each of the abnormal ultrasound findings, including multilocular cyst, solid areas, bilateral lesions, ascites and intraabdominal metastases. U = 1 for 0–1 abnormal findings and 3 for 2 or more abnormal findings	$ROMA (\%) = \exp (PI) / [1 + \exp (PI)] \times 100$, где $\exp$ – экспонента, PI – прогностический показатель. В пременопаузальном периоде $PI = -12 + 2,38 \times LN [HE4] + 0,0626 \times LN [CA-125]$; в постменопаузе $PI = -8,09 + 1,04 \times LN [HE4] + 0,732 \times LN [CA-125]$, где LN – натуральный логарифм $ROMA (\%) = \exp (PI) / [1 + \exp (PI)] \times 100$, where $\exp$ is exponent and PI is predictive index. In the pre-menopausal period, $PI = -12 + 2.38 \times LN [HE4] + 0.0626 \times LN [CA-125]$. In the post-menopausal period, $PI = -8.09 + 1.04 \times LN [HE4] + 0.732 \times LN [CA-125]$, where LN is natural logarithm

Показатель Parameter	IOTA		RMI	ROMA
	simple rules	LR2		
Интерпретация Interpretation	Образование классифицируется как злокачественное, если имеется как минимум 1 М-признак и не определяются В-признаки, и как доброкачественное, если имеется хотя бы 1 В-признак и отсутствуют М-признаки. Если образование не имеет ни одного М- или В-признака или имеет оба признака, оно классифицируется как неопределенное The tumor is classified as malignant if it exhibits at least 1 M-feature and no B-features. The tumor is classified as benign if it exhibits at least 1 B-feature and no M-features. If the tumor exhibits neither B- nor M-features or both B- and M-features, it cannot be classified or inconclusive	При повышении значения ROM (возможная малигнизация) >0.1 следует направить пациентку на обсуждение мультидисциплинарной команды или дообследование Cases with a high probability of malignancy (>0.1) should be discussed by a multidisciplinary team or referred to additional examination	Если значение RMI >250, следует направить пациентку на обсуждение мультидисциплинарной команды или дообследование Cases with RMI >250 should be discussed by a multidisciplinary team or referred to additional examination	В пременопаузальном периоде ROMA ≥ 11.4 % означает высокий риск, ROMA <11.4 % — низкий риск. В постменопаузе ROMA ≥ 29.9 % означает высокий риск, ROMA <29.9 % — низкий риск In premenopausal women, ROMA ≥ 11.4 % indicates high risk, whereas ROMA <11.4 % indicates low risk. In postmenopausal women, ROMA ≥ 29.9 % indicates high risk, whereas ROMA <29.9 % indicates low risk

Примечание. УЗИ — ультразвуковое исследование, IOTA — Международный анализ опухолей яичников, LR2 — логистическая регрессионная модель 2, RMI — индекс риска злокачественности, ROMA — алгоритм расчета риска эпителиального рака яичников.

Note. US — ultrasound examination, IOTA — International Ovarian Tumor Analysis, LR2 — Logistic Regression model 2, RMI — risk of malignancy index, ROMA — Risk of Ovarian Malignancy Algorithm.

оптимистичные результаты можно ожидать через 4 года наблюдения за пациентками.

Параллельно исследованию UKSTOCS (с 2001 по 2011 г.) в США было проведено проспективное нерандомизированное исследование по изучению скрининга РЯ путем определения уровня маркера СА-125 с использованием шкалы ROCA. При низком риске пациенткам предлагали выполнять измерение уровня СА-125 ежегодно, при умеренном — повторять измерение уровня онкомаркера через 3 мес, при высоком — выполнять ТВУЗИ. Авторы показали, что специфичность метода составляет 99,9 % [32], однако из-за дизайна исследования осталось неясным, влияет ли этот протокол на конечную цель любого скрининга — увеличение частоты выявляемости РЯ.

Заключение

Ранняя диагностика РЯ до сих пор является нерешенной проблемой. К сожалению, программы скрининга, которые могли бы улучшить ситуацию, на данный момент не показали увеличения частоты

выявляемости РЯ у пациенток. В то же время современные инструментальные методы и методология обследований обладают высокой чувствительностью и специфичностью, что превращает их в руках компетентного специалиста в удобный и надежный инструмент. Поиск подходов к диагностике продолжается: ожидаются исследования по оценке эффективности новых онкомаркеров, равно как и результаты UKSTOCS.

Резюмируя вышесказанное, хотелось бы вновь обратить внимание на ключевые моменты обследования пациенток: тщательный сбор анамнеза, выполнение УЗИ органов брюшной полости и малого таза, измерение уровня опухолевого маркера СА-125, которые, как показали последние исследования, имеют специфичность до 99,9 % [32] и чувствительность до 89,4 % [33]. Таким образом, решающим фактором в диагностике, а значит, и в лечении РЯ остается соблюдение необходимого алгоритма объема исследования и правильное выполнение хирургического пособия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Angelis R., Sant M., Coleman M.P. et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15(1):23–34. PMID: 24314615. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
- Baldwin L.A., Huang B., Miller R.W. et al. Ten-year relative survival for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2012;120(3):612–8. PMID: 22914471. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318264f794.
- Flam F., Einhorn N., Sjøvall K. Symptomatology of ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;27(1):53–7. PMID: 3338609.
- ACOG Committee on Gynecologic Practice. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;87(3):237–9. PMID: 12492084.
- Walker J.L., Powell C.B., Chen L.M. et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer* 2015;121(13):2108–20. PMID: 25820366. DOI: 10.1002/cncr.29321.
- Abduljabbar H.S., Bukhari Y.A., Al Hachim E.G. et al. Review of 244 cases of ovarian cysts. *Saudi Med J* 2015;36(7):834–8. PMID: 26108588. DOI: 10.15537/smj.2015.7.11690.
- Mubarak F., Alam M.S., Akhtar W. et al. Role of multidetector computed tomography (MDCT) in patients with ovarian masses. *Int J Womens Health* 2011;3(3):123–6. PMID: 21573148. DOI: 10.2147/IJWH.S15501.
- Iyer V.R., Lee S.I. MRI, CT and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(2):311–21. PMID: 20093590. DOI: 10.2214/AJR.09.3522.
- Prakash P., Cronin C.G., Blake M.A. Role of PET/CT in ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(6):W464–70. PMID: 20489063. DOI: 10.2214/AJR.09.3843.
- Timmerman D., Testa A.C., Bourne T. et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8794–801. PMID: 16314639. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.7632.
- Timmerman D., Valentin L., Bourne T.H. et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16(5):500–5. PMID: 11169340. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x.
- Moss E.L., Hollingworth J., Reynolds T.M. The role of CA-125 in clinical practice. *J Clin Pathol* 2005;58(3):308–12. PMID: 15735166. DOI: 10.1136/jcp.2004.018077.
- Никогосян С.О., Кузнецов В.В. Современная диагностика рака яичников. *Российский онкологический журнал* 2013;(5):52–6. [Nikogosyan S.O., Kuznetsov V.V. Current diagnostics of ovarian cancer. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2013;(5):52–6. (In Russ.)].
- Новикова Е.Г., Сухина Н.Г., Иванов В.П. Ошибки в диагностике и лечении редких форм злокачественных опухолей яичников, выявленных при лапароскопии. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/06/56.php>. [Novikova E.G., Sukhina N.G., Ivanov V.P. Errors in the diagnosis and management of rare ovarian cancers detected by laparoscopy. Available at: <https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/06/56.php>. (In Russ.)].
- Dodge J.E., Covens A.L., Lacchetti C. et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2012;19(4):e244–57. PMID: 22876153. DOI: 10.3747/co.19.980.
- Jacobs I., Oram D., Fairbanks J. et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97(10):922–9. PMID: 2223684.
- Timmerman D., Ameye L., Fischerova D. et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010;341:c6839. DOI: 10.1136/bmj.c6839.

18. Hellstrom I., Raycraft J., Hayden-Ledbet-ter M. et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63(13):3695–700. PMID: 12839961.
19. Drapkin R., von Horsten H.H., Lin Y. et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overex-pressed by serous and endometrioid ovar-ian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65(6):2162–9. PMID: 15781627. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3924.
20. Montagnana M., Lippi G., Ruzzenente O. et al. The utility of serum human epididy-mis protein 4 (HE4) in patients with a pel-vic mass. *J Clin Lab Anal* 2009;23(5): 331–5. PMID: 19774626. DOI: 10.1002/jcla.20340.
21. Moore R.G., Jabre-Raughley M., Brown A.K. et al. Comparison of a novel multiple marker assay versus the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovar-ian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(3):228. e1–6. PMID: 20471625. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.03.043.
22. Moore R.G., Brown A.K., Miller M.C. et al. Utility of a novel serum tumor bio-marker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2008;110(2):196–201. PMID: 18495222. DOI: 10.1016/j.ygy-no.2008.04.002.
23. Montagnana M., Danese E., Ruzzenente O. et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malig-nancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women pre-senting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med* 2011;49(3):521–5. PMID: 21288178. DOI: 10.1515/CCLM.2011.075.
24. Dayyani F., Uhlig S., Colson B. et al. Di-agnostic performance of risk of ovarian malignancy algorithm against CA-125 and HE4 in connection with ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(9):1586–93. PMID: 27540691. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000804.
25. Meys E.M., Kaijser J., Kruitwagen R.F. et al. Subjective assessment versus ultra-sound models to diagnose ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;(58):17–29. PMID: 26922169. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.007.
26. Fortner R.T., Damms-Machado A., Kaaks R. Systematic review: tumor-associ-ated antigen autoantibodies and ovarian cancer early detection. *Gynecol Oncol* 2017;147(2):465–80. PMID: 28800944. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.07.138.
27. Buys S.S., Partridge E., Black A. et al. Ef-fect of screening on ovarian cancer mortal-ity: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Ran-domized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305(22):2295–303. PMID: 21642681. DOI: 10.1001/jama.2011.766.
28. Jacobs I., Menon U. Can ovarian cancer screening save lives? The question remains unanswered. *Obstet Gynecol* 2011;118(6):1209–11. PMID: 22105248. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31823b49b3.
29. Kobayashi H., Yamada Y., Sado T. et al. A randomized study of screening for ovar-ian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(3):414–20. PMID: 17645503. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01035.x.
30. Skates S.J., Xu F.J., Yu Y.H. et al. Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor mark-ers. *Cancer* 1995;76(10 Suppl):2004–10. PMID: 8634992.
31. Thornton J.G., Bewley S. Ovarian cancer screening: UKTOCS trial. *Lancet* 2016;387(10038):2601–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30846-7.
32. Lu K.H., Skates S., Hernandez M.A. et al. A 2-stage ovarian cancer screening strategy using the Risk of Ovarian Cancer Algo-rithm (ROCA) identifies early stage inci-dent cancers and demonstrates high posi-tive predictive value. *Cancer* 2013;119(19):3454–61. PMID: 23983047. DOI: 10.1002/cncr.28183.
33. Menon U., Gentry-Maharaj A., Hallett R. et al. Sensitivity and specificity of multi-modal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS). *Lancet On-col* 2009;10(4):327–40. PMID: 19282241. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70026-9.

Вклад авторов

С.О. Никогосян: написание текста рукописи;
А.З. Загаштоков: обзор публикаций по теме статьи с оценкой их актуальности;
Н.Е. Левченко: написание текста рукописи, научное редактирование;
М.М. Тхакохов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

S.O. Nikoghosyan: article writing;
A.Z. Zagashnikov: review of publications of the article's theme with an assessment of their relevance;
N.E. Levchenko: article writing, scientific editing;
M.M. Thakokhov: review of publications of the article's theme.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 15.03.2018. **Принята к публикации:** 14.05.2018.

Article received: 15.03.2018. **Accepted for publication:** 14.05.2018.

Концепция сторожевого лимфатического узла при раке шейки матки IA2–IIA стадий: клинические перспективы

А.И. Беришвили, Т.М. Кочоян, Н.В. Левкина, О.В. Ли

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Александр Ильич Беришвили aberishvili@yandex.ru

Рак шейки матки сегодня является 2-й в мире по частоте онкопатологией и 3-й среди женского населения. Стандартом хирургического лечения рака шейки матки IA2–IIA стадий является радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией, риск интраоперационных (повреждение сосудов и нервов) и послеоперационных (лимфостаз) осложнений которой высок. Концепция сторожевого лимфатического узла позволяет снизить частоту таких осложнений, но не входит сегодня в стандарт лечения.

Ключевые слова: рак шейки матки, гистерэктомия, сторожевой лимфатический узел

Для цитирования: Беришвили А.И., Кочоян Т.М., Левкина Н.В., Ли О.В. Концепция сторожевого лимфатического узла при раке шейки матки IA2–IIA стадий: клинические перспективы. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(2):90–5.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-90-95

The sentinel lymph node concept in IA2–IIA2 stages cervical cancer: clinical perspectives

A.I. Berishvili, T.M. Kochoyan, N.V. Levkina, O.V. Li

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Cervical cancer is currently the second most common form of neoplasia worldwide and third in the female population. The standard surgical treatment, for stages IA2–IIA, is radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. The risk of intraoperative (vessel or nerve damage) or postoperative complications (lymphedema) is high. The sentinel node concept can reduce risk of such complications but currently is not included in the standard treatment.

Key words: cervical cancer, hysterectomy, sentinel lymph node

For citation: Berishvili A.I., Kochoyan T.M., Levkina N.V., Li O.V. The sentinel lymph node concept in IA2–IIA2 stages cervical cancer: clinical perspectives. Oukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(2):90–5.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) сегодня является 2-й в мире по частоте онкопатологией и 3-й среди женского населения, со смертностью порядка 275 тыс. случаев ежегодно [1]. Частота инвазивного РШМ варьирует в разных странах в зависимости от частоты папилломавирусной инфекции и эффективности программ скрининга, благодаря чему число молодых пациенток с впервые выявленным и ранним РШМ неуклонно растет, что, в свою очередь, позволяет снизить агрессивность и травматичность хирургии.

Метастазы в лимфатические узлы (ЛУ) при РШМ являются ключевым фактором, определяющим тактику лечения и прогноз заболевания. Радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией является сегодня стандартом лечения раннего РШМ. Целью системной лимфаденэктомии является определение и удаление опухолевоизмененных

ЛУ, дренирующих шейку матки и верхнюю треть влагалища.

Впервые термин «сторожевой лимфатический узел» (СЛУ) появился в 1960 г. и относился к околоушной железе, однако активное развитие данная методика получила в 1992 г., когда D. Morton и соавт. доложили первые результаты исследования по лимфооттоку от меланомы кожи [2, 3]. Через год D. Krag и соавт. сообщили об актуальности данной методики и при раке молочной железы [4]. В 2000 г. M. Medl и соавт. первыми представили концепцию СЛУ при РШМ [5]. Их опыт включал всего 3 больных РШМ, у которых СЛУ был выявлен во всех 3 случаях и определялся с помощью изосульфана синего при выполнении радикальной гистерэктомии.

В 2003 г. D. Dargent и соавт. рекомендовали лапароскопическое выявление СЛУ при стадировании РШМ и указали его место в определении дальнейшей

тактики лечения данной категории больных (хирургия или неoadьювантная терапия) [6].

Сегодня концепция СЛУ состоит в выявлении 1-го ЛУ на пути лимфооттока от опухоли с последующим его удалением, гистологическим, а при необходимости и иммуногистохимическим исследованием и решением вопроса о необходимости выполнения лимфаденэктомии. Отрицательный статус СЛУ позволяет предположить отсутствие метастазов в оставшихся регионарных ЛУ, что, в свою очередь, позволяет избежать полной лимфаденэктомии с ее возможными грозными осложнениями, такими как лимфостаз (10–15 % случаев), формирование лимфатических кист (до 20 % случаев), повреждения нервных сплетений и мочевыводящих путей, увеличение кровопотери и продолжительности операции [7].

Несмотря на растущую частоту применения данной методики при РШМ в США, сохраняется определенный скептицизм из-за относительно низкой чувствительности и частоты выявления СЛУ, как и высокой частоты ложноотрицательных ответов, особенно при опухолях шейки матки больших размеров [8, 9]. Современные рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) допускают картирование СЛУ как альтернативу хирургическому стадированию при опухолях шейки матки размером менее 2 см, что накладывает серьезные ограничения на применение данной методики [10].

Техника выявления СЛУ

На сегодняшний день стандартом выявления СЛУ является двойное контрастирование технецием-99m и метиленовым синим с частотой выявления СЛУ 80–100 % [11]. Недавние исследования с применением индоцианина зеленого показали интересные результаты, особенно при использовании лапароскопической или роботической платформы [12–14].

Применяемые радиоактивные коллоиды и лимфотропные красители инъецируют обычно вокруг опухоли шейки матки на 3, 6, 9 и 12 часах. В настоящее время применяют следующие витальные красители: метиленовый синий, изосульфат синий, патентованный синий, индоцианин зеленый. Одним из преимуществ данных препаратов, кроме стоимости, является быстрое прокрашивание лимфатической дорожки до СЛУ после инъекции.

Применение радионуклидов для этих целей ограничивают как высокая стоимость исследования и необходимость применения специального детектирующего оборудования, так и определенная лучевая нагрузка на пациента и медицинский персонал, контактирующий с радиофармпрепаратом, больным и биопсийным материалом. Одним из наиболее часто применяемых радиоактивных агентов сегодня является технеций-99m.

SENTICOL — одно из немногих рандомизированных проспективных исследований по изучению лимфосцинтиграфии с применением технеция-99m с метиленовым синим у 139 больных РШМ IA1–IB1 стадий [9]. При однофакторном анализе установлена связь между молодым возрастом пациенток и длительным протоколом исследования (введение препаратов за сутки до операции) на частоту выявления СЛУ. При многофакторном анализе на частоту выявления СЛУ влияли индекс массы тела и также длительность протокола исследования. СЛУ были выявлены в 87,8 % случаев, тогда как их двухсторонняя визуализация оказалась возможной в 67 % случаев. Наиболее часто (60,5 % случаев) поражались наружные подвздошные, реже — общие подвздошные (19,6 %) и парааортальные ЛУ (10,8 %).

Сочетание описанных методик показало свою высокую эффективность. В исследовании J. van de Lande и соавт. частота выявления СЛУ с помощью метиленового синего составила 84 %, технеция-99m — 88 %, а их сочетания — 97 % [11].

Аналогичные результаты получены и L. Rob и соавт. при применении метиленового синего (83 %), тогда как его комбинирование с радиоизотопом повысило эффективность выявления СЛУ до 94 % [12].

Индоцианин зеленый, обнаруживаемый при инфракрасном свечении, показал свою высокую эффективность (100 %) в выявлении СЛУ в работе A. Beavis и соавт. при РШМ IA1–IB2 стадий, причем частота двухстороннего выявления СЛУ составила 86,7 %, а размер опухоли не оказывал на нее статистически значимого влияния (88,2 и 84,6 % соответственно) [8]. Авторы отмечают и ряд преимуществ данного препарата перед радиоизотопом: это прежде всего отсутствие радиационной нагрузки на пациента и персонал, отсутствие необходимости в дорогом диагностическом оборудовании, лучшая визуализация в инфракрасном свете у тучных пациенток и, наконец, значительно более низкая стоимость данного исследования.

Свои данные по применению технеция-99m, индигокармина и индоцианина зеленого у 119 больных РШМ представили T. Tanaka и соавт. [13]. Частота выявления СЛУ при применении данных реагентов составила 85,8; 20,2 и 61,6 % соответственно.

Лапароскопический доступ уже показал свою эффективность и безопасность в выявлении и удалении СЛУ с использованием как нативных красителей, так и радиоизотопов [14]. T. Tanaka и соавт. сообщили о частоте выявления СЛУ 100 % при лапароскопии по сравнению с 77,1 % при лапаротомном доступе ($p = 0,01$) [13]. Сходные результаты получены и при роботической хирургии с 3D-визуализацией [14].

Анатомия лимфогенного метастазирования при РШМ

При выявлении метастатического поражения ЛУ во время операции 5-летняя выживаемость снижается с 85 до 50 %, что указывает на статус ЛУ как один из наиболее важных факторов прогноза при раннем РШМ [1].

Частота развития метастазов РШМ в регионарных ЛУ коррелирует со стадией заболевания, глубиной инвазии в строму шейки матки, наличием лимфо-васкулярной инвазии. Так, при IB стадии по классификации Международной федерации акушеров-гинекологов (International Federation of Gynaecology and Obstetrics, FIGO) частота метастазирования в ЛУ таза составляет 11–21 %, при IIB стадии – 39–43 %, частота парааортального метастазирования составляет 2–4 и 7–17 % соответственно [8, 15].

В работе X. Du и соавт. наиболее часто поражались obturatorные ЛУ – в 45,6 % случаев, затем наружные подвздошные – в 27,9 %, внутренние подвздошные – в 13,2 %, общие подвздошные – в 5,9 % и, наконец, ЛУ кардинальных связок – в 1,5 % случаев [16].

A. Martinez и соавт. установили, что 91 % СЛУ локализованы в малом тазу, из них 71 % – в проекции наружных подвздошных сосудов и obturatorной ямке, 5 % – в проекции общих подвздошных сосудов, а еще 4 % – в зоне бифуркации аорты [17].

В зависимости от размеров пораженного СЛУ выделяют макрометастазы, когда опухоль превышает 2 мм, микрометастазы, когда размеры опухоли составляют 0,3–2,0 мм, и изолированные опухолевые клетки при размере опухоли <0,3 мм.

Важная роль выявления микрометастазов РШМ связана с их негативным влиянием на безрецидивную выживаемость [18]. Крупное ретроспективное мультицентровое исследование D. Cibula и соавт. установило одинаковое влияние раннего выявления микрометастазов, как и макрометастазов РШМ [19]. А в недавнем исследовании L. Gortzak-Uzan и соавт. установлено снижение общей выживаемости на 23 % у пациенток с микрометастазами по сравнению с больными, имеющими отрицательный статус ЛУ [20], в отличие от изолированных опухолевых клеток, чье клиническое значение при РШМ, по мнению ряда авторов, минимально и не требует коррекции стратегии лечения [17, 19].

Выделяют несколько этапов лимфооттока от шейки матки:

- этап I: наружные и внутренние подвздошные, а также obturatorные ЛУ;
- этап II: общие подвздошные и пресакральные ЛУ;
- этап III: нижние брыжеечные аортальные ЛУ;
- этап IV: инфраренальные аортальные ЛУ.

A. Martinez и соавт. при использовании нативного синего в серии из 50 больных РШМ IA2–IIA стадий

отмечали прокрашивание СЛУ в 90 % случаев в течение 15–70 мин от момента инъекции с частотой одностороннего и двухстороннего поражения в 72 и 60 % случаев соответственно [17]. Топографически в 55 % случаев поражались наружные подвздошные ЛУ, в 38 % – obturatorная ямка и только в 10 % – общие подвздошные ЛУ.

Сходные результаты получены L. Holman и соавт. при контрастировании технецием-99m у 81 пациентки с РШМ IA1–IIA стадий: наружные подвздошные ЛУ поражались в 35 % случаев, внутренние подвздошные – в 30 %, obturatorные – в 20 % случаев [21].

Одностороннее и двухстороннее выявление СЛУ при РШМ

Недавнее исследование O. Devaja и соавт. показало частоту обнаружения СЛУ 97,5 %, причем в 73,3 % – двухстороннее обнаружение, с минимальной частотой ложноотрицательных случаев [22].

В мультицентровом исследовании D. Cibula и соавт. установлены высокая чувствительность и низкая частота ложноотрицательных случаев при двухстороннем выявлении СЛУ [19].

В работе X. Du и соавт. частота двухстороннего выявления СЛУ при применении технеция-99m составила всего 41,2 % [16].

X. Deng и соавт. определили двухсторонние СЛУ в 69,4 % случаев у больных РШМ IB1 стадии с опухолью >2 см [23], что соотносится с результатами других авторов – 24–88 % [17, 24].

В метаанализе 802 пациенток с РШМ, выполненном M. Frumovitz и соавт., частота двухстороннего выявления СЛУ составила 65 % [25]. Такие низкие результаты, несмотря на центральную локализацию шейки матки в малом тазу, авторы объясняют возможными погрешностями введения контрастного вещества, нарушением естественного дренирования шейки матки вследствие перенесенных акушерских травм, воспалительных процессов в малом тазу, а также, возможно, эндометриозом гениталий.

Недавнее ретроспективное европейское исследование S. Imboden и соавт. по сравнению индоцианина зеленого и технеция-99m с метиленовым синим выявило статистически значимые различия в частоте двухстороннего выявления СЛУ в 1-й группе (95,5 и 61,1 %, $p < 0,005$) и тенденцию к большей частоте двухстороннего поражения при опухолях >2 см [26].

В работе A. Buda и соавт. с включением 45 больных РШМ частота двухстороннего выявления СЛУ при применении технеция-99m с метиленовым синим составила 82 %, индоцианина зеленого – 100 %, метиленового синего – 63 % [27].

Размер опухоли и его влияние на частоту выявления СЛУ при РШМ

Выявление СЛУ наиболее эффективно при опухолях шейки матки до 2 см в диаметре, при больших размерах опухоли эффективность данной методики снижается на 20 % [28]. Одним из возможных объяснений этому может быть блокирование путей нормального лимфооттока массивной опухолью или метастазами.

В проспективном мультицентровом исследовании С. Altgassen и соавт., включающем 509 больных РШМ, установлено, что наибольшие точность и аккуратность выявления СЛУ достигаются при максимальных размерах опухоли до 2 см [29].

Т. Tanaka и соавт. подтверждают данную гипотезу, сообщив частоту выявления СЛУ 75,7 % при опухолях шейки матки >2 см в диаметре по сравнению с 91,5 % при опухолях <2 см ($p = 0,01$) [13].

В исследовании L. Darlin и соавт. также подтверждается наибольшая точность обнаружения СЛУ при опухолях шейки матки до 2 см. В этом случае негативная прогностическая значимость составила 100 %, тогда как при опухолях большего размера — 95 %. В разработанном авторами алгоритме при одностороннем выявлении СЛУ необходимо выполнять полную лимфаденэктомию на противоположной стороне, а также удалять все макроскопически измененные ЛУ [30].

С. Coutant и соавт. в своем исследовании также отметили связь частоты выявления СЛУ со стадией заболевания. В частности, при ранних формах РШМ она составила 91 %, тогда как при распространенных формах — 79 % [31].

В исследовании X. Du и соавт. частота выявления СЛУ была статистически значимо меньше при размере опухоли шейки матки >3 см по сравнению с опухолями до 3 см в наибольшем измерении (66,7 и 96,8 % соответственно, $p = 0,004$), а возраст, стадия по классификации FIGO и степень дифференцировки опухоли на нее не оказывали влияния [16].

Пилотные исследования А. Beavis и соавт., а также S. Imboden и соавт. показали интересные результаты при применении индоцианина зеленого, который позволяет нивелировать различия в частоте выявления СЛУ в зависимости от размера опухоли, имеющиеся при применении радиоизотопа с метиленовым синим, что привлекает пристальное внимание исследователей к данному препарату [8, 26].

Конизация шейки матки и частота выявления СЛУ

Сегодня существуют диаметрально противоположные точки зрения относительно влияния пред-

перационной конизации шейки матки на обнаружение СЛУ. D. Dargent и соавт. доложили о более низкой частоте выявления СЛУ у пациенток с предоперационной конизацией шейки матки по сравнению с больными, которым конизацию не выполняли (74 и 86 % соответственно) [6]. Аналогичные результаты получили S. Seong и соавт. [32], тогда как N. Abu-Rustum и соавт., а также X. Du и соавт. такой связи не выявили [16, 33].

Будущие направления и существующие ограничения во внедрении в ежедневную клиническую практику методики СЛУ при РШМ

Для внедрения данной технологии за пределами академических центров необходимо учитывать наличие кривой обучения, которая, к примеру, при раке молочной железы составляет 50–60 процедур, что остается желательной, но сложно исполнимой реальностью в условиях одного исследовательского центра.

Другим моментом, требующим пристального внимания научного сообщества, является приемлемая частота ложноотрицательных результатов. Так, у больных раком молочной железы и опухолью >1 см в большинстве случаев назначают адъювантную терапию, что делает частоту ложноотрицательных ответов 5–10 % приемлемой. Иная ситуация с гинекологической онкопатологией: здесь решение о необходимости адъювантной терапии в подавляющем большинстве случаев принимается на основании оценки статуса регионарных ЛУ, а рецидивы РШМ имеют неблагоприятный прогноз, что делает частоту ложноотрицательных ответов 10 % слишком высокой.

Кроме того, необходима стандартизация типа, объема и времени контрастирования ввиду наличия большого количества различных нативных красителей.

Еще одним важным вопросом является необходимость наличия высококвалифицированного морфолога, способного дать исчерпывающий ответ в условиях срочного гистологического исследования. Не следует сбрасывать со счетов и тот факт, что в 15–43 % случаев отрицательных СЛУ при помощи иммуногистохимического исследования или обратной полимеразной цепной реакции выявляются микрометастазы РШМ.

Таким образом, концепция СЛУ является сегодня привлекательной альтернативой тазовой лимфаденэктомии, однако ее реализация возможна в рамках научных протоколов специализированных онкологических центров, по мере накопления опыта в которых возможно внедрение данной процедуры в повседневную онкогинекологическую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Shin H., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893–917. PMID: 21351269. DOI: 10.1002/ijc.25516.
2. Gould E., Winship T., Philbin Ph. et al. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;(13):77–8. PMID: 13828575.
3. Morton D., Wen D., Wong J. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392–9. PMID: 1558490.
4. Krag D., Weaver D., Alex J. et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2(6):335–9. PMID: 8130940.
5. Medl M., Peters-Engl C., Schütz P. et al. First report of lymphatic mapping with isosulfan blue dye and sentinel node biopsy in cervical cancer. *Anticancer Res* 2000;20(2B):1133–4. PMID: 10810409.
6. Dargent D., Enria R. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique – preliminary results and future developments. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48(3):305–10. PMID: 14693343.
7. Matsuura Y., Kawagoe T., Toki N. et al. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix – clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):294–7. PMID: 16445648. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00354.x.
8. Beavis A., Salazar-Marionib S., Sinno A. et al. Sentinel lymph node detection rates using indocyanine green in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2016;143(2):302–6. PMID: 27526991. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.08.236.
9. Kadkhodayan S., Hasanzadeh M., Treglia G. et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and metaanalysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(1):1–20. PMID: 25454828. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.09.010.
10. National Comprehensive Cancer Network. Cervical Cancer (version 1.2016). Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
11. Van de Lande J., Torrens B., Rajmakers P. et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2007;106(3):604–13. PMID: 17628644. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.05.010.
12. Rob L., Charvat M., Robova H. et al. Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(1):304–10. PMID: 17291273. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00758.x.
13. Tanaka T., Terai Y., Fujiwara S. et al. The detection of sentinel lymph nodes in laparoscopic surgery can eliminate systemic lymphadenectomy for patients with early stage endometrial cancer. *Int J Clin Oncol* 2017;2. PMID: 29098518. DOI: 10.1007/s10147-017-1196-9.
14. Barranger E., Grahek D., Cortez A. et al. Laparoscopic sentinel lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma. *Cancer* 2003;97(12):3003–9. PMID: 12784335. DOI: 10.1002/cncr.11423.
15. Darai E., Rouzier R., Ballester M. et al. Sentinel lymph node biopsy in gynaecological cancers: the importance of micro-metastases in cervical cancer. *Surg Oncol* 2008;17(3):227–35. PMID: 18504122. DOI: 10.1016/j.suronc.2008.04.002.
16. Du X., Sheng X., Jiang T. et al. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer. *BMC Cancer* 2011;(11):157. PMID: 21529381. DOI: 10.1186/1471-2407-11-157.
17. Martinez A., Mery E., Filleron T. et al. Accuracy of intraoperative pathological examination of SLN in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;130(3):525–9. PMID: 23500089. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.01.023.
18. Fregnani J., Latorre M., Novik P. et al. Assessment of pelvic lymph node micrometastatic disease in stages IB and IIA of carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(3):1188–94. PMID: 16803505. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00519.x.
19. Cibula D., Abu-Rustum N.R. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. *Gynecol Oncol* 2012;127(3):462–6. PMID: 22943880. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.08.035.
20. Gortzak-Uzan L., Jimenez W., Nofech-Mozes S. et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol* 2010;116(1):28–32. PMID: 19875161. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.10.049.
21. Holman L., Levenback C., Frumovitz M. Sentinel lymph node evaluation in women with cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;21(4):540–5. PMID: 24407177. DOI: 10.1016/j.jmig.2013.12.095.
22. Devaja O., Mehra G., Coutts M. et al. A prospective single center study of sentinel lymph node detection in cervical carcinoma. Is there a place in clinical practice? *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(6):1044–9. PMID: 22622952. DOI: 10.1097/IGC.0b013e318253a9c9.
23. Deng X., Zhang Y., Li D. et al. Abdominal radical trachelectomy guided by sentinel lymph node biopsy for stage IB1 cervical cancer with tumors >2 cm. *Oncotarget* 2017;8(2):3422–9. PMID: 27926501. DOI: 10.18632/oncotarget.13788.
24. Li J., Li Z., Wang H. et al. Radical abdominal trachelectomy for cervical malignancies: surgical, oncological and fertility outcomes in 62 patients. *Gynecol Oncol* 2011;121(3):565–70. PMID: 21334051. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.01.032.
25. Frumovitz M., Levenback C. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in vulvar, vaginal, and cervical cancers. *Oncology (Williston Park)* 2008;22(5):529–36. PMID: 18533402.
26. Imboden S., Papadia A., Nauwerk M. et al. A comparison of radiocolloid and indocyanine green fluorescence imaging, sentinel lymph node mapping in patients with cervical cancer undergoing laparoscopic surgery. *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4198–203. DOI: 10.1245/s10434-015-4701-2.
27. Buda A., Crivellaro C., Federica E. et al. Impact of indocyanine green for sentinel lymph node mapping in early stage endometrial and cervical cancer: comparison with conventional radiotracer 99mTc and/or blue dye. *Ann Surg Oncol* 2016;23(7):2183–91. PMID: 26714944. DOI: 10.1245/s10434-015-5022-1.
28. Slama J., Dunder P., Duseketal L. Sentinel lymph node status in patients with locally advanced cervical cancers and impact of neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):303–6. PMID: 22342976. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.02.010.
29. Altgassen C., Hertel H., Brandstadt A. et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO study group. *J Clin Oncol* 2008;26(18):2943–51. PMID: 18565880. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.8933.
30. Darlin L., Persson J., Bossmar T. et al. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm. *Gynecol Oncol* 2010;117(2):266–9. PMID: 20167355. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.01.035.
31. Coutant C., Morel O., Delpech Y. et al. Laparoscopic sentinel node biopsy in cervical cancer using a combined detection: 5-years experience. *Ann Surg Oncol*

- 2007;14(8):2392–9. PMID: 17505858.
DOI: 10.1245/s10434-007-9424-6.
32. Seong S., Park H., Yang K. et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with early stage cervical cancer. J Korean Med Sci 2007;22(1):105–9. PMID: 17297260. DOI: 10.3346/jkms.2007.22.1.105.
33. Abu-Rustum N., Neubauer N., Sonoda Y. et al. Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer. Gynecol Oncol 2008;111(2):261–4. PMID: 18708244. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.002.

Вклад авторов

А.И. Беришвили: написание текста рукописи;
Т.М. Кочоян: научное редактирование рукописи;
Н.В. Левкина: обзор публикаций по теме статьи;
О.В. Ли: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.I. Berishvili: article writing;
T.M. Kochoyan: scientific editing;
N.V. Levkina: review of publications of the article's theme;
O.V. Li: review of publications of the article's theme.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 26.03.2018. **Принята к публикации:** 30.04.2018.

Article received: 26.03.2018. **Accepted for publication:** 30.04.2018.

Яичниковая беременность на фоне использования внутриматочных спиралей (клинический случай)

А.В. Довгополый, Ю.В. Попов, Н.С. Ванке, А.Г. Кедрова, Л.М. Кагановская, А.В. Тельнова

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

Яичниковая беременность является редкой формой внематочной беременности, что вызывает большую диагностическую проблему. Одним из важных факторов риска развития яичниковой беременности является использование внутриматочных спиралей. В статье представлен клинический случай овариальной беременности у 35-летней женщины, у которой на фоне использования внутриматочной спирали произошла имплантация плодного яйца в яичник. Трансвагинальная ультрасонография показала наличие эхогенного образования в правом яичнике при отсутствии данных, указывающих на трубную беременность.

Ключевые слова: яичниковая беременность, внутриматочная спираль, лапароскопия, трансвагинальная ультрасонография

Для цитирования: Довгополый А.В., Попов Ю.В., Ванке Н.С. и др. Яичниковая беременность на фоне использования внутриматочных спиралей (клинический случай). Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(2):96–9.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-96-99

Ovarian pregnancy on the background of the use of intrauterine spirals (a clinical case)

A.V. Dovgopolyy, Yu.V. Popov, N.S. Vanke, A.G. Kedrova, L.M. Kaganovskaya, A.V. Tel'nova

Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Cares and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow 115682, Russia

Ovarian pregnancy is a rare form of ectopic pregnancy, which causes a great diagnostic problem. One of the important risk factors for the development of ovarian pregnancy is the use of intrauterine spirals. The article presents the clinical case of ovarian pregnancy in a 35-year-old woman who underwent an implantation of fertilized egg in the ovary against the background of the vitreous spiral. Transvaginal ultrasonography showed the presence of echogenic formation in the right ovary, in the absence of data for tubal pregnancy.

Key words: ovarian pregnancy, intrauterine spiral, laparoscopy, transvaginal ultrasonography

For citation: Dovgopolyy A.V., Popov Yu.V., Vanke N.S. et al. Ovarian pregnancy on the background of the use of intrauterine spirals. Opuhkoli zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(2):96–9.

Яичниковая беременность — один из вариантов эктопического расположения плодного яйца [1], характеризующийся расположением плодного яйца в ткани яичника и достаточно высокой материнской летальностью [1] — от 14,3 до 50 % случаев [2]. Частота данной патологии после естественного зачатия по отношению ко всем видам внематочной беременности колеблется от 1 на 2000 до 1 на 60 000 беременностей и составляет от 1 до 6 % всех внематочных беременностей [1–4] или 0,1–0,4 %, а по отношению ко всем беременностям — 0,002 % [5, 6]. В зависимости от локализации зародыша выделяют 2 разновидности яичниковой гестации: интрафолликулярную (истинную) и овариальную. В первом случае оплодотворение созревшей яйцеклетки наступает в недрах фолликула. При овариальной гестации эмбрион располагается не внутри половой железы, а на ее поверхности [5].

Наступление яичниковой беременности происходит в том случае, если в еще не высвободившуюся из фолликула яйцеклетку попадает сперматозоид, после чего оплодотворенное яйцо начинает созревать. Этиология яичниковой беременности многофакторна и малоизучена.

Причинами некорректной имплантации плодного яйца могут выступать ранее перенесенные заболевания инфекционной природы, негативно воздействующие на репродуктивную систему, наличие поликистозных или кистозных образований в яичниках, осложнения, вызванные хирургическими вмешательствами, проводимыми как на половых, так и на органах малого таза, транспортная дисфункция маточных труб (непроходимость), болезни эндокринного характера, при которых нарушается выработка гормонов, новообразования матки и придатков, генитальный инфантилизм,

подразумевающий задержку развития половых органов, и другие аномалии. Также к яичниковой беременности зачастую приводит некорректно подобранная терапия при бесплодии, а в особенности ношение внутриматочной спирали (ВМС) [7].

Причины развития яичниковой беременности являются результатом вторичной имплантации или нарушения овуляции. Наиболее распространенными симптомами выступают боль в животе (42,9 % случаев) и вагинальное кровотечение (28,6 %) [8]. Вспомогательные репродуктивные технологии, использование ВМС могут быть факторами риска развития яичниковой беременности. Одной из особенностей пациенток с яичниковой беременностью является высокий уровень β -субъединиц хорионического гормона человека (β -ХГЧ). Клиническая картина яичниковой беременности схожа с клинической картиной трубной беременности, но отличается более выраженными симптомами «острого живота» (шок, разрыв яичника, гемоперитонеум и необходимость срочной лапаротомии) [9, 10]. При эктопической беременности могут отмечаться децидуальные превращения слизистой оболочки матки, гипертрофия и гиперплазия мышечных волокон, поэтому в первые 8 нед беременности матка увеличивается в размерах, и в дальнейшем ее величина перестает соответствовать сроку беременности. После задержки менструаций на фоне полного благополучия у женщины наступают сильные схваткообразные боли внизу живота или в одной из паховых областей. В связи с массивным внутрибрюшным кровотечением возникает френкикус-симптом (симптом иррадиации болей в область плеча и лопатки). Затем быстро нарастает картина абдоминального шока с явлениями острого малокровия при отсутствии наружного кровотечения, стремительно развиваются симптомы раздражения брюшины. В брюшной полости можно обнаружить свободную жидкость со взвесью. Иногда появляются незначительные кровянистые выделения из влагалища, но их может и не быть, так как отпадающая оболочка в острых случаях еще не успевает отслоиться [11, 12].

Подтвердить клинический диагноз яичниковой беременности можно с помощью бимануального влагалищного исследования, ультразвукового исследования (УЗИ), определения уровня β -ХГЧ в сыворотке крови, эндоскопическими методами — лапароскопией с гистологическим исследованием биопсийного материала [8, 13].

К основному УЗ-признаку яичниковой беременности относят более экзогенное широкое кольцо на яичнике по сравнению с тканями яичника с желточным мешком или частями плода. Это является ключевым ультрасонографическим показателем при яичниковой беременности, однако эмбрион относительно редко визуализируется внутри кисты [14].

Как было сказано выше, вспомогательные репродуктивные технологии и использование ВМС могут быть факторами риска развития яичниковой беременности. Первичная яичниковая беременность по-прежнему является серьезной проблемой для ранней диагностики и лечения, что связано с разрывом яичника и массивным внутрибрюшным кровотечением [13]. Кульдоцентез (пункция прямокишечно-маточного углубления) проводят для выявления свободной крови в брюшной полости, при жалобах на острую боль внизу живота в сочетании с патологическим кровотечением, обмороком или шоком.

При хирургическом вмешательстве диагноз может быть подтвержден только гистологическим исследованием, если части плода не будут отчетливо видны макроскопически.

Лечение яичниковой беременности только оперативное. В зависимости от размера плодного яйца выделяют 2 вида оперативного лечения: овариоэктомия и клиновидная резекция яичника. Возможны варианты лечения с помощью метотрексата, если после операции уровень β -ХГЧ все еще повышается, что указывает на стойкую трофобластическую ткань [15].

Клинический случай

Пациентка Т., 35 лет, 28.06.2017 в 15:21:32 была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» (ФКНЦ ФМБА) с жалобами на незначительные тянущие боли внизу живота, больше справа. Из анамнеза: пациентка наблюдается у гинеколога регулярно; в течение последних 2 нед ощущала слабость, незначительные тянущие боли внизу живота. Тест на β -ХГЧ 27.06.2017: уровень β -ХГЧ — 6551 мМЕ/мл. УЗИ органов малого таза 28.06.2017: подозрение на внематочную беременность. В анамнезе 2 срочных родов. Последняя менструация 01.09.2017. Ношение ВМС в течение последних 6 мес. Из гинекологических заболеваний — эктопия шейки матки, по поводу чего произведена диатермоэлектрокоагуляция. Оперативные вмешательства отрицает. Соматически неотягощена. Рост 175 см, масса тела 58 кг. При поступлении в ФГБУ ФКНЦ ФМБА проведено общеклиническое обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, электрокардиография), основные показатели в норме. Уровень β -ХГЧ — 9664,1 мМЕ/мл. УЗИ органов малого таза: в полости матки ВМС, плодное яйцо в полости матки не визуализируется. Отмечено наличие очагового образования в правом яичнике (вероятно, киста желтого тела), латеральнее определялось очаговое образование гипозоженной структуры с неровными краями и кровотоком по контуру, с анэхогенным включением в центре (рис. 1). Данное образование при компрессии



Рис. 1. Ультразвуковая картина яичниковой беременности

Fig. 1. Ultrasound picture of ovarian pregnancy

смещалось с тканью яичника. Пациентка была госпитализирована в гинекологическое отделение ФГБУ ФНКЦ ФМБА в экстренном порядке.

Учитывая выявленную патологию, была выполнена диагностическая лапароскопия в экстренном порядке. Интраоперационно: передне- и заднематочное пространство без патологии, тело матки $12 \times 9 \times 9,5$ см, с ровным контуром, левый яичник $3 \times 2 \times 2,5$ см, без видимой патологии, левая маточная труба просматривается на всем протяжении, фимбрии выражены; правый яичник $8,5 \times 5,5 \times 4$ см, в верхнем полюсе содержит образование темно-бурого цвета диаметром 2,5 см (рис. 2). Правая маточная труба просматривается на всем протяжении, фимбрии выражены, без видимых изменений.

Учитывая выявленную патологию, с использованием монополярной коагуляции выполнена резекция правого яичника в пределах здоровой ткани. Также были выполнены удаление ВМС и диагностическое выскабливание полости матки. В послеоперационном периоде проводились плановая антибактериальная, противовоспалительная и обезболивающая терапия, профилактика тромбоэмболии. Получен следующий гистологический ответ: ткань яичника с желтым телом и кистозной полостью, заполненной кровью, в которой рассеяны ворсины хориона с отеочной бессосудистой стромой и скопления клеток трофобласта. Эндометрий с децидуальной стромой с рассеянными круглоклеточными элементами, железы прямые, с кубическим эпителием извитой и звездчатой формы, с секреторным эпителием, встречаются группы желез типов Опитца и Овербека. Заключение: яичниковая беременность; гравидарный эндометрий без элементов хориона. К 29.06.2017 уровень β -ХГЧ снижен до 3561,7 мМЕ/мл. В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. УЗИ органов малого таза



Рис. 2. Лапароскопическая картина яичниковой беременности

Fig. 2. Laparoscopic picture of ovarian pregnancy

при выписке: УЗ-признаки внутреннего эндометриоза, справа зона энуклеации — без особенностей. Клинические анализы крови и мочи в норме. Уровень β -ХГЧ от 02.07.2017 снизился до 632 мМЕ/мл и через месяц после выписки составил 5 мМЕ/мл.

ВМС является одним из эффективных методов контрацепции, который предотвращает внутриматочную имплантацию в 99,5 %, однако если происходит имплантация на фоне наличия ВМС, в 95 % случаев развивается внематочная беременность — и нередко яичниковая. Эктопическая беременность в яичнике встречается редко и может приводить к неблагоприятным последствиям для будущей беременности, поскольку в этом случае обычно требуется хирургическое лечение в объеме оофорэктомии или клиновидной резекции яичника. Предоперационная диагностика этого крайне редкого состояния является сложной задачей, поскольку яичниковая беременность часто напоминает кисты желтого тела. Как показало наше исследование, наиболее важным фактором риска развития яичниковой беременности является наличие ВМС. Первичная яичниковая беременность по-прежнему остается серьезной проблемой, что связано с разрывом яичника и массивным внутрибрюшным кровотечением.

Стоит отметить, что ведение пациентки Т. осуществлялось в условиях стационара 3-го уровня, в рамках которого было возможно круглосуточное наблюдение за изменениями ее состояния дежурным гинекологом с использованием дополнительных методов диагностики (кабинет УЗИ, экстренная лаборатория), в стационаре имелись экстренная операционная, анестезиологическая и реанимационная службы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Comstock C., Huston K., Lee W. The ultrasonographic appearance of ovarian ectopic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):42–5. PMID: 15625140. DOI: 10.1097/01.aog.0000148271.27446.30.
2. Choi H.J., Im K.S., Jung H.J. et al. Clinical analysis of ovarian pregnancy: a report of 49 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158(1):87–9. PMID: 21601978. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.04.015.
3. Joseph R.J., Irvine L.M. Ovarian ectopic pregnancy: aetiology, diagnosis, and challenges in surgical management. *J Obstet Gynaecol* 2012;32(5):472–4. PMID: 22663322. DOI: 10.3109/01443615.2012.673039.
4. Kraemer B., Kraemer E., Guengoer E. et al. Ovarian ectopic pregnancy: diagnosis, treatment, correlation to Carnegie stage 16 and review based on a clinical case. *Fertil Steril* 2009;92(1):392.e13–5. PMID: 19476943. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.014.
5. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России. Акушерство и гинекология 2002;(2):4–7. [Kulakov V.I. Reproductive health of the population of Russia. *Akusherstvo i ginekologiya* = *Obstetrics and Gynecology* 2002;(2):4–7. (In Russ.)].
6. Персианинов Л.С., Расстригин Н.Н. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии. Ташкент: Медицина, 1983. 670 с. [Persianinov L.S., Rasstrigin N.N. Emergency care in obstetrics and gynecology. Tashkent: Meditsina, 1983. 670 p. (In Russ.)].
7. Lehner R., Kucera E., Jirecek S. et al. Ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2000;263(3):87–92. PMID: 10763832.
8. Goldman G.A., Fisch B., Ovadia S., Tadir Y. Heterotopic pregnancy after assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol Surv* 1992;47(4):217–21. PMID: 1553154.
9. Демидов В.Н., Зыкин Б.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. М.: Медицина, 1990. 221 с. [Demidov V.N., Zykin B.I. Ultrasound diagnosis in gynecology. Moscow: Meditsina, 1990. 221 p. (In Russ.)].
10. Наumenko А.А. Современные методы диагностики и лечения редких форм внематочной беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 27 с. [Naumenko A.A. Modern methods of diagnosis and treatment of rare forms of ectopic pregnancy. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2012. 27 p. (In Russ.)].
11. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации. 4-е изд. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024 с. [Obstetrics and gynecology: clinical recommendations. 4th edn. Eds.: V.N. Serov, G.T. Sukhih. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 1024 p. (In Russ.)].
12. Чернова И.С. Современные подходы к лечению женщин с эктопической беременностью различной локализации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 126 с. [Chernova I.S. Modern approaches to treatment of women with ectopic pregnancy of different localization. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2011. 126 p. (In Russ.)].
13. Melcer Y., Maymon R., Vaknin Z. et al. Primary ovarian ectopic pregnancy: still a medical challenge. *J Reprod Med* 2016;61(1–2):58–62. PMID: 26995890.
14. Zhu Q., Li C., Zhao W.H. et al. Risk factors and clinical features of ovarian pregnancy: a case-control study. *BMJ Open* 2014;4(12):e006447. PMID: 25472658. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006447.
15. Tay J.I., Moore J., Walker J.J. Ectopic pregnancy. *Br Med J* 2000;320(7239):916–9. PMID: 10742003.

Вклад авторов

А.В. Довгополый: подготовка материала клинического наблюдения;
Ю.В. Попов: анализ данных литературы;
Н.С. Ванке: хирургическое лечение пациентки;
А.Г. Кедрова: клинический анализ, сопоставление с данными литературы;
Л.М. Кагановская: лечащий врач пациентки;
А.В. Тельнова: ультразвуковая диагностика заболевания.

Authors' contributions

A.V. Dovgopolyy: preparation of material for clinical observation;
Yu.V. Popov: analysis of literature data;
N.S. Vanke: surgical treatment of the patient;
A.G. Kedrova: clinical analysis, comparison with literature data;
L.M. Kaganovskaya: the attending physician of the patient;
A.V. Tel'nova: ultrasound diagnosis of the disease.

ORCID авторов

А.Г. Кедрова: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

ORCID of authors

A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 17.04.2018. **Принята к публикации:** 21.05.2018.

Article received: 17.04.2018. **Accepted for publication:** 21.05.2018.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Опухоли женской репродуктивной системы» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак молочной железы (РМЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). **Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу redactor@abvpress.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

