

О П У Х О Л И

# ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Молекулярно-генетические  
предикторы метастатического  
поражения регионарных  
лимфатических узлов у больных  
раком молочной железы*

*Использование статистического  
метода псевдорандомизации  
в сравнительной оценке  
диагностической эффективности  
методов медицинской визуализации  
на примере МРТ и КУУЗИ*

*Олапариб в долгосрочной  
перспективе для больных раком  
яичников*

*Опухоли женской репродуктивной  
системы: сходства и различия*

*Снова о выборе тактики лечения  
при раке шейки матки*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

3

2021 / том 17

Журнал «Опухоли женской репродуктивной системы» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования, имеет импакт-фактор, зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI). Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.



В сентябре 2020 г. журнал принят в Scopus.

О П У Х О Л И

# ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

[www.ojrs.abvpress.ru](http://www.ojrs.abvpress.ru)

Цель журнала – объединить гинекологов, маммологов, химиотерапевтов, радиологов, онкологов и других специалистов, работающих в крупных научно-исследовательских институтах, которые могут поделиться результатами своих научных исследований.

В журнале публикуются обзоры литературы, оригинальные статьи и случаи из практики, касающиеся диагностики и лечения рака молочной железы и женских половых органов, материалы по реабилитации, внедрению новых препаратов, отчеты о заметных мероприятиях в области маммологии и онкогинекологии, результаты протоколов научных исследований.

О С Н О В А Н   В   2 0 0 6   Г .

3<sup>ТОМ 17</sup>  
'21

**Учредитель:**  
ООО «ИД «АБВ-пресс»

**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](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**Статьи направлять по адресу:**  
115478, Москва,  
Каширское шоссе, 24, а/я 35,  
e-mail: [redactor@abvpress.ru](mailto:redactor@abvpress.ru)

**Редактор А.В. Лукина**  
**Корректор Т.Н. Помилуйко**  
**Дизайн Е.В. Степанова**  
**Верстка О.В. Гончарук**  
**Служба подписки и распространения**  
**И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,**  
**[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)**  
**Руководитель проекта**  
**А.И. Беликова, +7 (926) 469-29-89,**  
**[belikova@abvpress.ru](mailto: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. 2021. Том 17. № 3. 1–136  
Сдано в печать 00.00.2021  
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021  
Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» — 42166.  
Отпечатано в типографии  
ООО «Медиаколор».  
127273, Москва, Сигнальный  
проезд, 19.  
Тираж 3000 экз. Бесплатно.  
[www.ojrs.abvpress.ru](http://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**

**Палтуев Руслан Маликович**, генеральный 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)

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**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)

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

**Семиглазов Владислав Владимирович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, 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)

**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 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)

**Исмаилов 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)

**Колядина Ирина Владимировна**, член РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член ESMO, ASCO (Москва, Россия)

**Криворотько 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 клинический онкологический диспансер», председатель Санкт-Петербургского регионального отделения РООМ (Санкт-Петербург, Россия)

**Новиков Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), Евразийской федерации онкологии (EAFo) и Европейской организации радиационных онкологов (ESTRO) (Санкт-Петербург, Россия)

**Остапенко Валерий Михайлович**, член РООМ, д.м.н., президент Литовского сенологического общества, профессор Вильнюсского университета, заведующий отделением маммологии и онкологии Национального института рака (Вильнюс, Литва)

**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)

**Родионов Валерий Витальевич**, д.м.н., заведующий отделением патологии молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Семинглазова 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 ДПО 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)

### ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

**Аль-Газали Хешам**, профессор кафедры клинической онкологии Университета Айн-Шамс, президент Международного общества рака молочной железы и гинекологии (Каир, Египет)

**Юсуф Омар Захария**, д.м.н., профессор Национального института рака Египта, экс-президент Международного общества хирургии молочной железы (Каир, Египет)

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

**Тюляндин 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 радиохимирургии 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 клинико-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 радиохимирургии отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Ратгани 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 ESTRO, председатель секции лучевой терапии Московского научного общества рентгенологов и радиологов (Москва, Россия)

**Тупицын Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии гематопатии Централизованного клинико-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, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения 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., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», заведующая онкологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**Ульрих Елена Александровна**, главный научный сотрудник, руководитель НИО репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», ведущий научный сотрудник ФГБОУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (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)

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

**Кайдарова Дилара Радиковна**, д.м.н., профессор, член ASCO, IGCS, президент Ассоциации онкологов Республики Казахстан, директор Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан (Алматы, Республика Казахстан)

**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)

**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

**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)

**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**, главный научный сотрудник, руководитель НИО репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», ведущий научный сотрудник ФГБОУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, Россия)

The journal "Tumors of Female Reproductive System" is put on the Higher Attestation Commission list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index and has an impact factor; it is registered in the CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI). The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.



In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

# TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

[www.ojrs.abvpress.ru](http://www.ojrs.abvpress.ru)

The aim of the journal is to bring together gynecologists, mammologists, chemotherapists, radiologists, oncologists and other specialists working in large research institutes that can share the results of their research.

The journal publishes literature reviews, original articles and cases related to the diagnostics and treatment of breast cancer and women genital organs cancer, materials on rehabilitation, the introduction of new drugs, reports on big events in the field of mammology and oncogynecology, and the results of research protocols.

FOUNDED IN 2006

3<sup>VOL.17</sup>  
'21

**Founder:**  
PH "ABV-Press"

**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](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Articles should be sent to the private box 35,  
24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478  
or e-mail: [redactor@abvpress.ru](mailto:redactor@abvpress.ru)

**Editor A.V. Lukina**  
**Proofreader T.N. Pomiluyko**  
**Designer E.V. Stepanova**  
**Maker-up O.V. Gjncharuk**  
**Subscription & Distribution Service**  
**I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,**  
**[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)**  
**Project Manager**  
**A.I. Belikova, +7 (926) 469-29-89,**  
**[belikova@abvpress.ru](mailto: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. 2021.  
Volume 17. No. 3. 1–136  
Submitted: 00.00.2021.  
© PH "ABV-Press", 2021  
Pressa Rossii catalogue index:  
42166  
Printed at the at the Mediacolor  
LLC. 19, Signalnyy Proezd,  
Moscow, 127273.  
3,000 copies. Free distribution.  
[www.ojrs.abvpress.ru](http://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)

**M A M M O L O G Y****EDITOR-IN-CHIEF**

**Paltuev Ruslan M.**, General 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)

**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF**

**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)

**SCIENCE EDITOR**

**Semiglazov Vladislav V.**, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Oncology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, 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. Herten 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)

**Busko 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 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)

**Kolyadina Irina V.**, Member of the RSOM Board, MD, PhD, Leading Researcher, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education on the basis of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Member of the ESMO, ASCO (Moscow, Russia)

**Krivorotko 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)

**Novikov Sergey N.**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiotherapy, Head of the Scientific Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia, Member of the Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), the Eurasian Federation of Oncology (EAFIO), and the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) (Saint Petersburg, Russia)

**Ostapenko Valery M.**, member of the RSOM, Dr. habil., President of Lithuanian Senological Society, Professor of Vilnius University, Head of the Department of Breast Diseases and Oncology, National Cancer Institute (Vilnius, Lithuania)  
**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)  
**Rodionov Valeriy V.**, MD, PhD, Head of the Department of Breast Pathology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (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)

#### FOREIGN EDITORS

**El-Ghazaly Hesham**, Professor of the Clinical Oncology Department, Ain Shams University, President of Breast and Gynecological International Cancer Society (Cairo, Egypt)  
**Youssef Omar Zakaria**, MD, PhD, Professor of National Cancer Institute of Egypt, Ex-President of Breast Surgery International (Cairo, Egypt)

#### 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 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, Leading Researcher 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, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Head of the Department of Oncology, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)**

## EXECUTIVE SECRETARY

**Ulrikh Elena A., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Research and Development Department of Reproductive Technologies, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 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)**

**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)**

**Kaydarova Dilyara R., MD, PhD, Professor, Member of the ASCO, IGCS, President of the Association of Oncologists of the Republic of Kazakhstan, Director of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (Almaty, Republic of Kazakhstan)**

**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)**

**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)**

**Krasilnikov 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 Tatyana 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

**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)**

**Krasilnikov 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)**

**Ulrikh Elena A., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Research and Development Department of Reproductive Technologies, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)**

## СОДЕРЖАНИЕ

### МАММОЛОГИЯ

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- И.С. Чумаченко, Р.А. Мурашко, А.А. Кешабян, П.В. Криворотко, С.Н. Новиков*  
**Результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы с применением интраоперационной лучевой терапии . . . . . 16**
- В.В. Родионов, О.В. Бурменская, В.В. Кометова, Д.Ю. Трофимов, М.В. Родионова, Л.А. Ашрафян*  
**Молекулярно-генетические предикторы метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы . . . . . 24**
- Е.А. Бусько, А.Б. Гончарова, Д.А. Бучина, А.С. Натопкина*  
**Использование статистического метода псевдорандомизации в сравнительной оценке диагностической эффективности методов медицинской визуализации на примере магнитно-резонансной томографии и контрастно-усиленного ультразвукового исследования . . . . . 37**

#### ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Д.Ш. Джабраилова, А.Д. Зикиряходжаев, Ф.Н. Усов, М.В. Старкова, Д.В. Багдасарова, И.С. Дуадзе*  
**Использование аллоимплантата на основе твердой мозговой оболочки при реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы . . . . . 44**
- Т.С. Бересток 1—, И.В. Решетов, А.Д. Зикиряходжаев, В.Н. Галкин, М.В. Ермощенко, Н.В. Аблицова, М.Ю. Власова, Д.Р. Ортабаева*  
**Влияние лучевой терапии на отдаленные результаты лечения при одномоментных одно- и двухэтапных реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы. Обзор литературы . . . . . 51**
- И.В. Колядина*  
**10 лет успеха эрибулина в лечении HER2-отрицательного мРМЖ: от рандомизированных исследований к рутинной практике . . . . . 59**

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- О.С. Ходорович, В.А. Солодкий, А.А. Калинина-Масри, К.Д. Саркисян, Т.В. Шерстнева, В.О. Клешнева, Л.Б. Канахина, И.А. Лазукина, К.К. Летц-Орлецов*  
**Филлоидные опухоли молочной железы. От диагностики до патоморфологического исследования . . . . . 69**

### ГИНЕКОЛОГИЯ

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.В. Румянцева, М.В. Банникова, Т.В. Азизова*  
**Описательная характеристика злокачественных новообразований женских половых органов . . . . . 79**
- Е.В. Каюкова, В.А. Мудров, Л.Ф. Шолохов*  
**Нейросетевой анализ некоторых молекулярных параметров цервикального эпителия для диагностики рака шейки матки . . . . . 89**

С О Д Е Р Ж А Н И Е

|                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <i>Н.А. Авксентьев, С.В. Хохлова, М.Ю. Фролов, А.С. Макаров</i><br><b>Моделирование долгосрочной общей выживаемости при применении олапариба в качестве поддерживающей терапии у пациенток с раком яичников с мутациями <i>BRCA</i> после ответа на химиотерапию 1-й линии. ....</b> | <b>97</b>  |
| <i>А.Г. Кедрова, С.Э. Красильников, А.Г. Винокуров, А.И. Беришвили, Т.А. Греян, О.П. Крашенков, Е.С. Половников</i><br><b>Новые возможности для лечения больных раком яичников с метастазами в головной мозг .....</b>                                                               | <b>106</b> |
| <b>ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ</b>                                                                                                                                                                                                                                                               |            |
| <i>В.С. Левченко, Е.В. Гребенкина, Н.А. Илларионова, Е.Н. Королева, С.В. Зиновьев, С.В. Гамаюнов</i><br><b>Вульварная интраэпителиальная неоплазия. Обзор литературы .....</b>                                                                                                       | <b>114</b> |
| <i>Э.Ж. Шакирова, Д.И. Зидиханов</i><br><b>Спасительная (salvage) гистерэктомия после лучевой терапии рака шейки матки: обзор литературы .....</b>                                                                                                                                   | <b>121</b> |
| <i>А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Ю.М. Трущук, О.В. Шпилева, Е.В. Денисов, И.В. Ларионова, Ж.А. Старцева, В.И. Чернов, Е.С. Марченко, Т.Л. Чекалкин, В.А. Антипов, С.Э. Красильников</i><br><b>Современные подходы к выбору тактики лечения у больных раком шейки матки .....</b>    | <b>128</b> |
| <b>ЮБИЛЕЙ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
| <b>Благодарность за огромный труд. К 80-летию юбилею онколога Владимира Федоровича СЕМИГЛАЗОВА .....</b>                                                                                                                                                                             | <b>134</b> |
| <b>ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ .....</b>                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>136</b> |

## CONTENTS

### MAMMOLOGY

#### ORIGINAL REPORTS

- I.S. Chumachenko, R.A. Murashko, A.A. Keshabyan, P.V. Krivorotko, S.N. Novikov*  
**Results of organ-preserving treatment of breast cancer using intraoperative radial therapy** ..... 16
- V.V. Rodionov, O.V. Burmenskaya, V.V. Kometova, D.Yu. Trofimov, M.V. Rodionova, L.A. Ashrafyan*  
**Molecular genetic predictors of metastatic lesions of regional lymph nodes in patients with breast cancer** ..... 24
- E.A. Busko, A.B. Goncharova, D.A. Buchina, A.S. Natopkina*  
**Comparative assessment of the diagnostic efficiency of medical imaging methods, as exemplified by magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound examination, based on propensity score matching** ..... 38

#### REVIEWS

- D.Sh. Dzhabrailova, A.D. Zikiryakhodzhaev, F.N. Usov, M.V. Starkova, D.V. Bagdasarova, I.S. Duadze*  
**Autologous dura mater grafts in reconstructive surgeries for breast cancer patients** ..... 44
- T.S. Berestok, I.V. Reshetov, A.D. Zikiryakhodzhaev, V.N. Galkin, M.V. Ermoshchenkova, N.V. Ablitsova, M.Yu. Vlasova, D.R. Ortabaeva*  
**Impact of radiotherapy on long-term treatment outcomes in patients with breast cancer who have undergone simultaneous one-stage and two-stage reconstructive surgeries. Literature review** ..... 51
- I.V. Kolyadina*  
**10 years of success achieved by eribulin while treating HER2-negative mBC: from randomized studies to routine practice** ..... 59

#### CLINICAL CASE

- V.A. Solodkiy, O.S. Khodorovich, A.A. Kalinina-Masri, K.D. Sarkisyan, T.V. Sherstneva, V.O. Kleshneva, L.B. Kanakhina, I.A. Lazukina, K.K. Letts-Orletsov*  
**Phyllodes breast tumor. From diagnostic to pathomorphological examination** ..... 69

### GYNECOLOGY

#### ORIGINAL REPORTS

- A.V. Rumyantseva, M.V. Bannikova, T.V. Azizova*  
**Descriptive characteristics of gynecological malignant neoplasms** ..... 79
- E.V. Kayukova, V.A. Mudrov, L.F. Sholochov*  
**Neural network analysis of some molecular parameters of the cervical epithelium for cervical cancer diagnostics** ..... 89
- N.A. Avxentyev, S.V. Khokhlova, M.Yu. Frolov, A.S. Makarov*  
**Estimating long-term overall survival with olaparib as maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with *BRCA* mutations** ..... 98

## CONTENTS

|                                                                                                                                                                                                               |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <i>A.G. Kedrova, S.E. Krasilnikov, A.G. Vinokurov, A.I. Berishvili, T.A. Greyan,<br/>O.P. Krashenkov, E.S. Polovnikov</i>                                                                                     |            |
| <b>New treatment options for patients with brain metastases from ovarian cancer . . . . .</b>                                                                                                                 | <b>106</b> |
| <b>REVIEWS</b>                                                                                                                                                                                                |            |
| <i>V.S. Levchenko, E.V. Grebenkina, N.A. Illarionova, E.N. Koroleva,<br/>S.V. Zinovyev, S.V. Gamayunov</i>                                                                                                    |            |
| <b>Vulvar intraepithelial neoplasia. Literature review . . . . .</b>                                                                                                                                          | <b>114</b> |
| <i>E.Zh. Shakirova, D.I. Zidikhanov</i>                                                                                                                                                                       |            |
| <b>Salvage hysterectomy after radiotherapy for cervical cancer: literature review . . . . .</b>                                                                                                               | <b>121</b> |
| <i>A.L. Chernyshova, L.A. Kolomiets, Yu. M. Trushchuk, O.V. Shpileva, E.V. Denisov,<br/>I.V. Larionova, Zh.A. Startseva, V.I. Chernov, E.S. Marchenko,<br/>T.L. Chekalkin, V.A. Antipov, S.E. Krasilnikov</i> |            |
| <b>Modern approaches to the choice of treatment tactics in patients with cervical cancer . . . . .</b>                                                                                                        | <b>128</b> |
| <b>JUBILEE</b>                                                                                                                                                                                                |            |
| <b>Thanks for the great work. To the 80<sup>th</sup> anniversary of the oncologist<br/>Vladimir Fedorovich SEMIGLAZOV . . . . .</b>                                                                           | <b>134</b> |
| <b>INFORMATION FOR AUTHORS . . . . .</b>                                                                                                                                                                      | <b>136</b> |



# Результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы с применением интраоперационной лучевой терапии

И.С. Чумаченко<sup>1</sup>, Р.А. Мурашко<sup>1</sup>, А.А. Кешабян<sup>1</sup>, П.В. Криворотко<sup>2</sup>, С.Н. Новиков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

**Контакты:** Игорь Сергеевич Чумаченко [appchumachenko@mail.ru](mailto:appchumachenko@mail.ru)

**Цель работы** – провести оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с ранним раком молочной железы с использованием методики интраоперационной лучевой терапии в зависимости от биологического подтипа опухоли.

**Материалы и методы.** У 104 пациенток с ранним раком молочной железы в возрасте от 51 до 82 лет (медиана возраста –  $66,72 \pm 0,68$  года) изучены показатели локального контроля. Среднее время наблюдения составило 36 мес. Средняя доза облучения на поверхности аппликатора составила 17,8 Гр, на глубине 0,5 см – 8,8 Гр, на глубине 1,0 см – 5 Гр. Среднее время облучения –  $22,15 \text{ мин} \pm 28,09 \text{ с}$ .

**Результаты.** Локальный рецидив выявлен у 3 пациенток: 1-й – у больной с трижды негативным биологическим подтипом опухоли, 2-й – у пациентки с люминальным В HER2+ подтипом опухоли и 3-й – у женщины с люминальным В HER2– подтипом опухоли. Рецидивы возникли через 7, 14 и 20 мес после окончания лечения. Частота возникновения рецидивов у пациенток с люминальным В подтипом опухоли достигла 10,71 %, у женщин с трижды негативным подтипом опухоли – 20 %. Все указанные рецидивы были выявлены в области послеоперационного рубца.

**Выводы.** Полученные результаты ставят под сомнение целесообразность использования рассматриваемой методики у пациентов с люминальным В и трижды негативным биологическими подтипами рака молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, интраоперационная лучевая терапия, биологический тип опухоли, рецидив

**Для цитирования:** Чумаченко И.С., Мурашко Р.А., Кешабян А.А. и др. Результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы с применением интраоперационной лучевой терапии. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):16–23. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-16-23.

## Results of organ-preserving treatment of breast cancer using intraoperative radial therapy

I.S. Chumachenko<sup>1</sup>, R.A. Murashko<sup>1</sup>, A.A. Keshabyan<sup>1</sup>, P.V. Krivorotko<sup>2</sup>, S.N. Novikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

**Contacts:** Igor Sergeevich Chumachenko [appchumachenko@mail.ru](mailto:appchumachenko@mail.ru)

**Objective:** to compare the immediate and long-term outcomes of patients with early breast cancer treated with intraoperative radial therapy depending on the biological subtype of breast cancer.

**Materials and methods.** We prospectively evaluated number of recurrences, cosmetic effect and early treatment results of 104 patients with early breast cancer aged  $66.72 \pm 0.68$  years old. The mean follow-up period was 36 months. The mean dose on the surface of applicator was 17.8 Gy, on the depth 0.5 cm – 8.8 Gy, on the depth 1.0 cm – 5 Gy. The mean time of radiation was  $22.15 \text{ min} \pm 28.09 \text{ sec}$ .

**Results.** The local recurrence was in 3 patients. The first patient had triple negative breast cancer subtype, the second patient had luminal B HER2+, and the third one had luminal B HER2– subtype. Relapses occurred in 7, 14 and 20 months after the end of treatment respectively. The recurrence rate in patients with luminal B biological subtype was 10.71 %; in patients with triple negative subtype was 20 %. All recurrences were found in the area of the postoperative scar.

**Conclusion.** The obtained results question the rationale for the use of the demonstrated method in patients with luminal B and triple negative molecular subtypes of tumors.

**Key words:** breast cancer, intraoperative radial therapy, biological subtype of breast cancer, recurrence

**For citation:** Chumachenko I.S., Murashko R.A., Keshabyan A.A. et al. Results of organ-preserving treatment of breast cancer using intraoperative radial therapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(3):16–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-16-23.

## Введение

Ежегодно в мире заболевают раком молочной железы (РМЖ) более 2 млн женщин, что составляет 10–18 % всех злокачественных новообразований [1, 2].

Российская Федерация занимает по частоте РМЖ промежуточное положение [3–5], ежегодно выявляется более 65 тыс. новых случаев (в 2015 г. – 66 221) РМЖ [6].

Продолжается поиск высокотехнологичных подходов к лечению РМЖ, позволяющих повысить его эффективность, сократить сроки пребывания пациента в стационаре, уменьшить количество рецидивов, быстрее восстановить трудоспособность у больных с ранним РМЖ. Не менее важным моментом применения парциальной лучевой терапии является снижение радиационной нагрузки на органы риска: коронарные сосуды, легкие, молочную железу, кожу, подкожную клетчатку [7, 8].

В последние годы стремительно растет популярность методов парциальной лучевой терапии, при которой у больных с ранним РМЖ после органосохраняющей операции (ОСО) проводится частичное облучение молочной железы, ограниченное ложем опухоли и зоной 1–2 см окружающих тканей.

Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) является одной из таких методик. Основными преимуществами методики являются прицельное облучение тканей молочной железы, отсутствие облучения кожи, вследствие чего уменьшается риск развития постлучевых осложнений, что приводит к более хорошим косметическим результатам.

Применение ИОЛТ обосновано тем, что более 90 % локальных рецидивов после ОСО происходят в 1–2 см от ложа удаленной первичной опухоли, что определяет необходимость усиленного локального воздействия на данную область [9–12]. Таким образом, ложе опухоли представляет собой область максимальной концентрации рецидивов. Частота локального рецидива в оставшейся ткани молочной железы составляет 4 % [11, 13].

Значительное снижение частоты локальных рецидивов в области послеоперационного рубца с 10,2 до 6,2 % после парциального облучения ложа опухоли было показано в исследовании EORTC 22881–10882 [14]. Следовательно, дополнительная доза облучения на ложе опухоли значительно снижает частоту местных рецидивов [15]. Идея ИОЛТ заключается в доставке

высокой однократной дозы облучения в область самого высокого риска возникновения рецидива с максимальной точностью, которая достигается благодаря прямой визуализации ложа удаленной опухоли.

По рекомендациям NCCN и ASTRO 2017 г. [16] парциальное облучение ткани молочной железы может быть применено у пациентов с низким риском рецидива. Основными показаниями для проведения ИОЛТ являются возраст 50 лет и старше, размер опухоли <2 см, протоковая карцинома, эстрогенположительный рак, отсутствие лимфоваскулярной инвазии. Однако явно недостаточно данных долгосрочных наблюдений, анализирующих частоту возникновения локальных рецидивов после ИОЛТ, и до настоящего времени нет четких представлений о влиянии биологических подтипов РМЖ на показатели локального контроля после проведения ИОЛТ, не сформирован алгоритм принятия решений о показаниях и противопоказаниях к ее использованию.

**Целью** представленного исследования была оценка непосредственных результатов лечения больных с ранним РМЖ с использованием ИОЛТ, в том числе изучение эффективности ИОЛТ у пациентов с различными биологическими подтипами РМЖ.

## Материалы и методы

Работа выполнена на базе маммологического отделения ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

С 2017 г. в условиях диспансера проводятся оперативные вмешательства с применением ИОЛТ у больных с ранним РМЖ на аппарате Intrabeam® PRS 500.

В исследование включались женщины с инфильтрирующей карциномой в возрасте старше 50 лет с максимальным размером опухоли до 3,5 см, отсутствием признаков поражения регионарных лимфатических узлов, отсутствием данных, указывающих на мультицентричный/мультифокальный процесс по результатам инструментальных исследований.

В период с января 2017 г. по декабрь 2018 г. ОСО были выполнены 585 пациенткам, из них 104 пациенткам хирургическое лечение осуществлялось в комбинации с ИОЛТ. Средний возраст пациенток составил  $66,72 \pm 0,68$  года (от 51 до 82 лет). Все больные, которым выполнялась ОСО на молочной железе в комбинации

с ИОЛТ, наблюдались в течение 24–48 мес (медиана  $36,13 \pm 0,59$  мес) после завершения лечения.

Интраоперационный рентгеновский облучатель использует низкоэнергетические фотоны рентгеновского спектра для облучения непосредственно лежа удаленной опухоли.

Процедура ИОЛТ проводилась в условиях операционной, с помощью указанного аппарата, состоящего из пользовательского терминала, блока управления, оборудования контроля качества, балансирующей стойки и набора сферических аппликаторов размером от 1,5 до 5,0 см. Облучение осуществлялось фотонами от точечного источника рентгеновского излучения.

При лечении РМЖ нами были использованы сферические аппликаторы размером от 3,0 до 5,0 см. ОСО с ИОЛТ на молочной железе предполагала выполнение следующих основных этапов:

- 1) разметка опухоли;
- 2) секторальная резекция молочной железы;
- 3) оценка чистоты краев резекции опухоли;
- 4) формирование ложа опухоли;
- 5) облучение ложа опухоли.

Сеанс ИОЛТ выполнялся только в случае достижения чистых краев резекции. Быстрое снижение дозы в тканях вокруг аппликатора и анатомическое строение грудной стенки гарантировали минимальную экспозицию на окружающие ткани, такие как сердце и легкие.

Основной мишенью ИОЛТ являются ткани, прилежащие к иссеченному сектору молочной железы. Перед введением аппликатора в полость раны на кожу по всему периметру накладывали кисетный шов и выполняли тщательный гемостаз, целью которого было предотвращение скопления крови в полости раны и изменения геометрии полости вокруг аппликатора — фактора, который мог изменить дозу облучения, предписанную на ложе удаленной опухоли. Источник рентгеновского излучения помещали в стерильный одноразовый пластиковый чехол с отверстием для аппликатора. После этого в рану устанавливали аппликатор, размер которого подбирали в зависимости от объема выполненной резекции.

Кисетный шов фиксировали на шейке аппликатора, создавая при этом максимальное прилегание краев резекции к сферической поверхности аппликатора.

Длительность сеанса ИОЛТ варьировала от 16 мин 07 с до 35 мин 21 с и зависела от выбранного размера аппликатора. Медицинский персонал на период проведения облучения покидал операционную. Контроль над состоянием пациентки осуществляли при помощи аппаратуры дистанционного слежения.

Для проведения ИОЛТ использовались аппликаторы размером от 3,0 до 5,0 см, шаг размера аппликаторов составлял 0,5 см. Аппликатор 3,0 см использовался у 19, аппликатор 3,5 см — у 36, аппликатор

4,0 см — у 29, аппликатор 4,5 см — у 14, аппликатор 5,0 см — у 6 пациенток.

Дозы облучения на поверхности аппликатора варьировали в интервале от 14,5 до 20,5 Гр (медиана — 17,8 Гр); на глубине 0,5 см — от 8,4 до 9,3 Гр (медиана — 8,8 Гр); на глубине 1,0 см — от 4,9 до 5,1 Гр (медиана — 5 Гр). Среднее время облучения составило  $22,2 \text{ мин} \pm 28,1 \text{ с}$ .

Опухоль локализовалась в следующих квадрантах: верхненаружном — в 25, нижненаружном — в 20, нижневнутреннем — в 11, верхневнутреннем — в 48 случаях.

С учетом биологического подтипа опухоли пациентки ( $n = 104$ ) были отнесены в одну из 4 групп: с люминальным А, люминальным В, экспрессирующим человеческий эпидермальный фактор роста (HER2+), и трижды негативным (ТН) подтипами РМЖ. Группа пациенток с люминальным В подтипом РМЖ была разделена на 2 подгруппы: люминальный В HER2+ и люминальный В HER2– (табл. 1).

По степени злокачественности опухоли пациентки распределились следующим образом: низкая степень злокачественности ( $G_1$ ) — у 4 пациенток, умеренная степень злокачественности ( $G_2$ ) — у 86, высокая степень злокачественности ( $G_3$ ) — у 14.

В табл. 2 представлена характеристика адъювантного лечения, использованного у пациенток с ранним РМЖ после ОСО в комбинации с ИОЛТ.

**Статистический анализ.** Данные вариационного ряда представлены в виде  $M \pm m$ . Различия статистически значимы при  $p < 0,05$ . Проведен анализ безрецидивной выживаемости с построением кривых Каплана–Мейера и использованием критерия Гехана–Вилкоксона. Перечисленные методы реализованы в среде пакета Statistica (v. 10, Tibco, США) [17].

## Результаты

Радикальная резекция молочной железы в комбинации с ИОЛТ была выполнена у 104 женщин. У всех пациенток до начала хирургического лечения данные инструментальных методов исследования свидетельствовали об отсутствии признаков поражения регионарных лимфатических узлов. Однако после получения планового морфологического исследования операционного материала у 14 (13,5 %) женщин были выявлены признаки поражения регионарных лимфатических узлов. По количеству пораженных лимфатических узлов больные распределились следующим образом: у 2 пациенток выявлено поражение 1 лимфатического узла, у 5 пациенток — 2, у 3 пациенток — 3, у 3 пациенток — 4, у 1 — 13 регионарных лимфатических узлов.

Изменение стадии заболевания произошло в 15 (14,4 %) случаях: в 14 наблюдениях оно было связано с поражением регионарных лимфатических узлов, и в 1 — с увеличением размера опухоли при морфологическом исследовании. Все больные с изменившейся стадией заболевания имели люминальный подтип

**Таблица 1.** Клинико-морфологическая характеристика пациенток с различными подтипами рака молочной железы  
**Table 1.** Clinical and morphological characteristics of patients with different subtypes of breast cancer

| Параметр<br>Parameter                                              | Биологический подтип опухоли<br>Biological subtype of the tumor |                            |                |                  |                                                              |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------|------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                    | Люминальный А<br>(n = 69)<br>Luminal A<br>(n = 69)              | Люминальный В<br>Luminal B |                | HER2+<br>(n = 2) | Трижды негатив-<br>ный (n = 5)<br>Triple<br>negative (n = 5) |
|                                                                    |                                                                 | HER2– (n = 15)             | HER2+ (n = 13) |                  |                                                              |
| Средний возраст, лет<br>Average age, years                         | 67,18 ± 1,37                                                    | 65,46 ± 1,24               | 64,18 ± 1,54   | 67,46 ± 1,33     | 63,81 ± 1,45                                                 |
| Менструальная функция, n:<br>Menstrual function, n:                |                                                                 |                            |                |                  |                                                              |
| менопауза<br>menopause                                             | 65                                                              | 14                         | 12             | 1                | 4                                                            |
| пременопауза<br>premenopause                                       | 4                                                               | 1                          | 1              | 1                | 1                                                            |
| Размер опухоли (Т) 0,5–3,5 см, n:<br>Tumor size (T) 0.5–3.5 cm, n: |                                                                 |                            |                |                  |                                                              |
| pTis                                                               | 2                                                               | 0                          | 0              | 0                | 0                                                            |
| pT1a                                                               | 1                                                               | 0                          | 0              | 0                | 0                                                            |
| pT1b                                                               | 16                                                              | 3                          | 3              | 1                | 1                                                            |
| pT1c                                                               | 41                                                              | 9                          | 8              | 1                | 4                                                            |
| pT2                                                                | 9                                                               | 3                          | 2              | 0                | 0                                                            |
| Лимфатические узлы (N), n:<br>Lymph nodes (N), n:                  |                                                                 |                            |                |                  |                                                              |
| pN0                                                                | 59                                                              | 15                         | 9              | 2                | 5                                                            |
| pN1                                                                | 7                                                               | 0                          | 3              | 0                | 0                                                            |
| pN2                                                                | 2                                                               | 0                          | 1              | 0                | 0                                                            |
| pN3                                                                | 1                                                               | 0                          | 0              | 0                | 0                                                            |
| Изменение стадии, n<br>Stage change, n                             | 11                                                              | 0                          | 4              | 0                | 0                                                            |

РМЖ: люминальный А – в 11 и люминальный В – в 4 наблюдениях. У всех 15 больных изменение стадии РМЖ потребовало проведения послеоперационной радиотерапии на оставшуюся ткань молочной железы и регионарные лимфатические узлы.

При медиане наблюдения 36,1 мес локальные рецидивы выявлены у 3 пациенток и во всех случаях локализовались в области послеоперационного рубца. У больной с трижды негативным биологическим подтипом РМЖ и низкой степенью дифференцировки опухоли ( $G_3$ ) локальный рецидив обнаружен через 7 мес после операции, у пациентки с люминальным В HER2– подтипом РМЖ и низкой степенью дифференцировки опухоли ( $G_3$ ) – через 14 мес, и у женщины с люминальным В HER2+ подтипом РМЖ и умеренной степенью дифференцировки опухоли ( $G_2$ ) – через 20 мес после хирургического лечения.

На рис. 1 представлена безрецидивная выживаемость больных, которым была проведена ОСО в комбинации с ИОЛТ. На протяжении 36 мес наблюдения показатели безрецидивной выживаемости составили 95 %.

Локальные рецидивы были выявлены: у 1 больной с умеренной степенью дифференцировки опухоли ( $G_2$ )

и в 2 случаях с низкой степенью дифференцировки ( $G_3$ ) опухоли. У пациенток с высокой степенью дифференцировки опухоли ( $G_1$ ) и раком *in situ* прогрессирования заболевания не выявлено ни в одном случае.

На рис. 2 представлена безрецидивная выживаемость у больных с умеренной ( $G_2$ ) и низкой ( $G_3$ ) степенью дифференцировки опухоли.

Безрецидивность в группе с умеренной степенью злокачественности ( $G_2$ ) опухоли составила 98 %, в группе с низкой степенью дифференцировки ( $G_3$ ) опухоли – 86 %. Различия являются статистически значимыми ( $p = 0,007$ ).

Еще у 2 женщин (с трижды негативным и люминальным В HER2+ подтипами РМЖ) были выявлены отдаленные метастазы в кости и головной мозг через 9 и 11 мес наблюдения соответственно. Пациентка с метастазом в головной мозг погибла через 3 мес после выявления прогрессирования заболевания.

За 2019–2020 гг. наблюдения рецидивов в данной группе пациенток выявлено не было.

### Обсуждение

Средний возраст анализируемой группы больных сопоставим с данными других ретроспективных

**Таблица 2.** Характеристика адъювантного лечения больных после интраоперационной лучевой терапии  
**Table 2.** Characteristics of adjuvant treatment of patients after intraoperative radiation therapy

| Параметр<br>Parameter                                                                                                                                   | Биологический подтип опухоли<br>Biological subtype of the tumor |                            |                   |                  |                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                         | Люминальный А<br>(n = 69)<br>Luminal A<br>(n = 69)              | Люминальный В<br>Luminal B |                   | HER2+<br>(n = 2) | Трижды нега-<br>тивный (n = 5)<br>Triple negative<br>(n = 5) |
|                                                                                                                                                         |                                                                 | HER2–<br>(n = 15)          | HER2+<br>(n = 13) |                  |                                                              |
| Эндокринотерапия, n<br>Endocrine therapy, n                                                                                                             | 58                                                              | 15                         | 9                 | 0                | 0                                                            |
| Химиотерапия, n<br>Chemotherapy, n                                                                                                                      | 0                                                               | 15                         | 9                 | 2                | 5                                                            |
| Дистанционная лучевая терапия в сочетании<br>с системными методами лечения, n<br>Remote radiation therapy in combination with<br>systemic treatments, n | 11                                                              | 0                          | 4                 | 0                | 0                                                            |
| Период наблюдения, мес<br>Observation period, months                                                                                                    | 34,13 ± 0,25                                                    | 31,19 ± 1,01               | 35,61 ± 3,14      | 33,87 ± 4,14     | 36,51 ± 2,76                                                 |

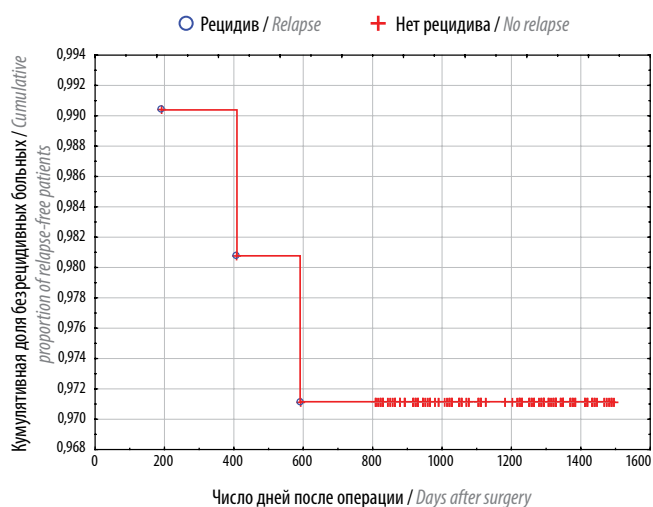
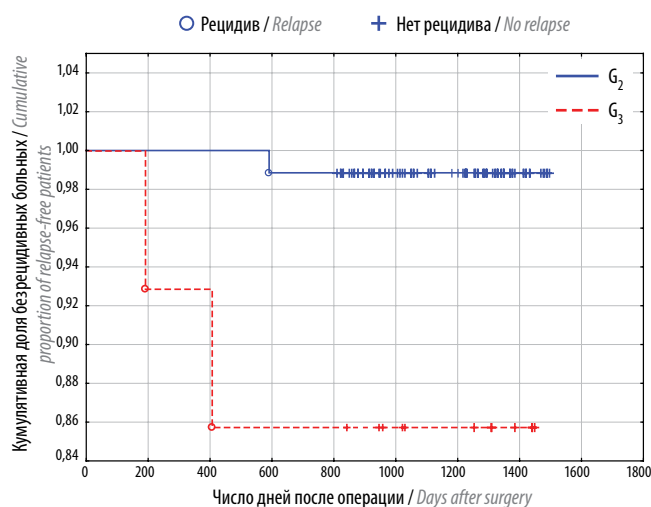
**Рис. 1.** Безрецидивная выживаемость для всех больных. Кривая Каплана—Мейера

Fig. 1. Disease-free survival for all patients. Kaplan—Meier curve

**Рис. 2.** Безрецидивная выживаемость у больных с умеренной (G<sub>2</sub>) и низкой (G<sub>3</sub>) степенью дифференцировки опухоли. Кривая Каплана—Мейера  
Fig. 2. Disease-free survival in patients with moderate (G<sub>2</sub>) and low (G<sub>3</sub>) grades of tumor differentiation. Kaplan—Meier curve

исследований [18, 19]. Используемые параметры ИОЛТ соответствуют режимам, которые характеризуются низким риском развития ранней токсичности и поздних осложнений лечения [19].

В настоящее время имеются основания предполагать, что интраоперационное облучение ложа удаленной опухоли может быть адекватной альтернативой стандартной дистанционной лучевой терапии. Вместе с тем при обсуждении вопроса о широком клиническом применении ИОЛТ существует ряд спорных моментов, которые требуют серьезного обсуждения. В частности, согласно рекомендациям экспертов самого крупного проспективного рандомизированного

исследования ИОЛТ TARGIT A [20], при облучении ложа удаленной опухоли рекомендуемая доза на поверхности аппликатора составляет 20 Гр за 1 фракцию, что эквивалентно 80–89 Гр ( $\alpha/\beta = 3,2\text{--}4,0$ ) при облучении в режиме стандартного фракционирования дозы. Вместе с тем, принимая во внимание данные [12, 21] о том, что в 80–90 % случаев резидуальные опухолевые изменения локализуются на расстоянии 1–2 см от края удаленной опухоли, стандартный объем облучения ложа удаленной опухоли включает в себя 2 см окружающих опухоль тканей [22]. При проведении ИОЛТ с помощью киловольтного излучателя Intrabeam поглощенные дозы на расстоянии 5 и 10 мм от поверхности облучателя

(при предписанной дозе на поверхности 20 Гр) составили 8,8 и 5 Гр, а эквивалентные дозы — 20 и 7,9 Гр соответственно. Несомненно, с точки зрения существующих рекомендаций по лечению РМЖ [22, 23] указанные дозы следует считать субоптимальными.

В представленном анализе результатов органосохраняющего лечения РМЖ в комбинации с ИОЛТ, выполненного у 104 женщин, в течение первых 12 мес наблюдения выявлен 1 локальный рецидив — в проекции послеоперационного рубца. Следует отметить, что, несмотря на немногочисленность группы больных с трижды негативным подтипом РМЖ, у 1 из 5 пациенток с низкой степенью дифференцировки опухоли ( $G_3$ ) был выявлен локальный рецидив через 7 мес после хирургического лечения. Частота локальных рецидивов в этой группе составила 20 %, что соответствует данным литературы. В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании ELIOT, в котором изучались возможности ИОЛТ с помощью интраоперационной терапии электронами, трижды негативный биологический подтип РМЖ указывался как основной неблагоприятный прогностический признак, ассоциированный с высоким риском развития локальных рецидивов, которые возникали в 4,4 % случаев [24]. Следует отметить, что во многих современных клинических рекомендациях трижды негативный подтип РМЖ рассматривается в качестве противопоказания к парциальному облучению РМЖ, в том числе с помощью ИОЛТ [25, 26].

В течение 2-го года наблюдения выявлены 2 рецидива: 1-й — через 14 мес после хирургического лечения больной с люминальным В HER2- подтипом РМЖ и низкой степенью дифференцировки опухоли ( $G_3$ ), 2-й — через 20 мес после окончания лечения у пациентки с люминальным В HER2+ подтипом РМЖ и умеренной степенью злокачественности опухоли ( $G_2$ ). Таким образом, локальные рецидивы возникли у 2 (7,1 %) из 28 женщин с люминальным В подтипом РМЖ.

Важно отметить, что в указанных группах больных результат иммуногистохимического исследования опухоли был получен только в послеоперационном периоде, что послужило причиной включения ИОЛТ в алгоритм лечения пациенток с трижды негативным и люминальным В подтипами РМЖ. Эти данные указывают на настоятельную необходимость определения биологического подтипа РМЖ при планировании ОСО в сочетании с ИОЛТ. Интересно, что за период с 2019 по 2020 г. локальных рецидивов РМЖ не выявлено ни в одном случае.

Полученные нами данные указывают на то, что проведение ИОЛТ у больных с люминальным А подтипом опухоли приводит к стойкому локальному контролю в 100 % случаев. Принимая во внимание относительно короткий период наблюдения за боль-

ными и учитывая данные о том, что для объективной оценки эффективности локального контроля необходим промежуток наблюдения не менее 5–10 лет [20, 24], полученные данные следует интерпретировать с осторожностью. Вместе с тем данные литературы [20, 24] свидетельствуют о том, что проведение ОСО в сочетании с ИОЛТ обеспечивает долгосрочный локальный контроль у больных с низким риском рецидива с люминальным А подтипом РМЖ. В исследовании TARGIT было показано, что рецидивы возникли в 3,3 % случаев после 5 лет наблюдения [27], а в проспективном исследовании ELIOT рецидивы были выявлены в 4,4 % случаев [24].

Важным недостатком ОСО в сочетании с ИОЛТ является отсутствие точных данных о состоянии регионарных лимфатических узлов, что, в свою очередь, затрудняет выбор адекватной тактики лучевого лечения. В анализируемой группе больных изменение стадии РМЖ произошло у 14,4 % прооперированных больных, что повлекло за собой пересмотр тактики лучевого лечения. Как показывает опыт 2 рандомизированных исследований, проведение дистанционной лучевой терапии требуется примерно каждой 5-й женщине, получавшей ОСО с последующей ИОЛТ [20, 24].

Среди несомненных достоинств комбинации хирургического лечения РМЖ с ИОЛТ является снижение длительности и стоимости лечения за счет выраженного сокращения продолжительности лучевой терапии. При этом выполнение ИОЛТ незначительно увеличивало продолжительность хирургического этапа лечения. Следует особо отметить то, что прямая визуализация ложа опухоли во время операции обеспечивает условия для точного определения границ ложа удаленной опухоли и, несомненно, является существенным преимуществом ИОЛТ.

Несомненно, проведенный анализ имеет ряд важных ограничений. Самым принципиальным из них является короткий период наблюдения (медиана — 36 мес) за больными. Это особенно важно в свете результатов исследования ELIOT, в котором было показано, что частота локальных рецидивов возрастает в 2–3 раза при увеличении сроков наблюдения [24]. Относительно небольшой размер анализируемой группы больных существенно снижает убедительность выводов о взаимосвязи между биологическим подтипом РМЖ и риском возникновения локальных рецидивов после ОСО в сочетании с ИОЛТ.

Тем не менее представленные данные позволяют сделать несколько предварительных заключений.

Вызывает сомнение целесообразность проведения ОСО с ИОЛТ киловольтным пучком у больных с люминальным В и трижды негативными подтипами РМЖ. Так, в этих группах отмечалась высокая частота локальных рецидивов — в 7,1 и 20 % случаев соответственно.

Патоморфологический анализ операционного материала, полученного после ОСО в сочетании с ИОЛТ, привел к изменению тактики лучевого лечения в 14,4 % случаев, что чаще всего связано с выявлением поражения регионарных лимфатических узлов.

Отсутствие локальных рецидивов у пациенток с ранним люминальным А подтипом РМЖ свидетельствует о возможности проведения ОСО в сочетании с ИОЛТ в этой группе больных. Однако для принятия решения о возможности широкого клинического использования ИОЛТ килловольтным пучком требуются более длительные сроки наблюдения.

Парциальное облучение молочной железы, с одной стороны, позволяет существенно снизить радиационную нагрузку на нормальные ткани, в том числе на миокард, коронарные сосуды, легкое, а с другой — дает возможность существенно сократить длительность лучевой терапии. Сокращение длительности лечения особенно важно при терапии пожилых больных, работающих женщин и тех, кто живет на значительном удалении от места проводимого лучевого лечения [28].

### Выводы

Полученные нами данные ставят под сомнение целесообразность применения ИОЛТ у больных с трижды негативным и люминальным В подтипами РМЖ,

так как у этих больных частота локальных рецидивов составила 20 и 7,1 % соответственно.

Напротив, у женщин с люминальным А подтипом РМЖ за все время наблюдения локальных рецидивов выявлено не было, что указывает на возможность проведения у них ОСО в сочетании с ИОЛТ. Однако рекомендации о целесообразности широкого клинического применения данной комбинации могут быть сделаны только после более длительного (5–10-летнего) наблюдения за больными.

Полученные нами данные указывают на то, что у больных с ранним РМЖ с высокой степенью дифференцировки опухоли ( $G_1$ ) проведение ОСО в сочетании с ИОЛТ приводит к стойкому контролю заболевания, данные группы пациенток характеризуются высокими показателями безрецидивной выживаемости.

У пациенток с умеренной степенью дифференцировки опухоли ( $G_2$ ) локальный рецидив выявлен в 1 из 86 случаев, безрецидивная выживаемость составила 98 %. При проведении ОСО с ИОЛТ отмечается достоверное снижение показателей безрецидивной выживаемости у пациенток с низкой степенью дифференцировки опухоли ( $G_3$ ), безрецидивная выживаемость составляет 86 %. Полученные результаты указывают на нецелесообразность проведения ИОЛТ у больных с низкой степенью дифференцировки опухоли.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. I–IX. Available at: <http://www.ci5.iarc.fr/C15I-IX/C15I-ix.htm>.
2. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. X. Ed. by Forman D., Btaty F., Brewster D.H. et al. IARC Scientific Publication № 164. Lyon, 2014. 1365 p.
3. Захарова Н.А., Семиглазов В.Ф., Duffy S.W. Скрининг рака молочной железы: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 176 с. [Zakharova N.A., Semiglazov V.F., Duffy S.W. Screening of the mammary gland cancer. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 176 p. (In Russ.).]
4. Семиглазов В.Ф. Скрининг для раннего выявления рака молочной железы. Медицинский альманах 2008;(4):63–5. [Semiglazov V.F. Screening for early detection of breast cancer. Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac 2008;(4):63–5. (In Russ.).]
5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы. Практическая онкология 2010;11(2):60–5. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Screening of breast cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2010;11(2):60–5. (In Russ.).]
6. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2011–2012 гг., углубленная разработка базы данных регистра по международным стандартам). Популяционный раковый регистр (IACR № 221), т. 18. Под ред. В.М. Колабутина, А.М. Беляева. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2013. 364 с. [Merabishvili V.M. Cancer Control in Saint Petersburg (operative report for 2011–2012, precise elaboration of registry's database by international standards). Population-based Cancer Registry (IACR No. 221), vol. 18. Ed. by Kolabutina V.M., Belyaeva A.M. Saint Petersburg: LLC "Publishing and printing company COSTA", 2013. 364 p. (In Russ.).]
7. Polgar C., Fodor J., Major T. et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: ten-year results of the Budapest randomized trial. Radiother Oncol 2013;108(2):197–202. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.05.008.
8. Polgar C., Ott O.J., Hildebrandt G. et al. Late side effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast conserving surgery for low-risk invasive and *in situ* carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18(2):259–68. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30011-6.
9. Veronesi U., Luini A., Vecchio M. et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. N Engl J Med 1993;328(22):1587–91. DOI: 10.1056/NEJM199306033282202.
10. Fisher E.R., Anderson S., Redmond C. et al. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP protocol B-06. Semin Surg Oncol 1992;8(3):161–6.
11. Holland R., Veling S.H., Mravunac M. et al. Histologic multifocality of Tis, T1–2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. Cancer 1985;56(5):979–90.
12. Faverly D.R., Hendriks J.H., Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. Cancer 2001;91:647–59. DOI: 10.1002/1097-0142(20010215)91:4<647:aid-cnrcr1053>3.0.co;2-z.
13. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M. et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer:

- 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3259–65. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.4991.
14. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M. et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3259–65. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.4991.
15. Antonini N., Jones H., Horiot J.C. et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82(3):265–71. DOI: 10.1016/j.radonc.2006.09.014.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, v. 2, 2017. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
17. Халафян А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. М.: Бином. 496 с. [Khalafyan A.A. STATISTICA 6. Mathematical statistics with elements of probability theory. Moscow: Binom. 496 p. (In Russ.)].
18. Valente S.A., Tendulkar R.D., Cherian Sh. et al. TARGIT-R (Retrospective): North American experience with intraoperative radiation using low-kilovoltage x-rays for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23(9):2809–15. DOI: 10.1245/s10434-016-5240-1.
19. Harris E.A., Small W.Jr. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Front Oncol* 2017;7:317. DOI: 10.3389/fonc.2017.00317.
20. Vaidya J.S., Joseph D.J., Tobias J.S. et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9735):91–102. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60837-9.
21. Vicini F.A., Kestin L.L., Goldstein N.S. Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer treated with lumpectomy and accelerated partial breast irradiation: a pathologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:722–30. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.012.
22. Strnad V., Major T., Polgar C. et al. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost – GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. *Radiother Oncol* 2018;128:411–20.
23. Polo A., Polgar C., Hannoun-Levi J.M. et al. Risk factors and state-of-the-art indications for boost irradiation in invasive breast carcinoma. *Brachytherapy* 2017;16(3):552–64. DOI: 10.1016/j.brachy.2017.03.003.
24. Veronesi U., Orecchia R., Maisonneuve P. et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1269–77. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70497-2.
25. Kulcenty K., Piotrowski I., Wróblewska J.P. et al. The composition of surgical wound fluids from breast cancer patients is affected by intraoperative radiotherapy treatment and depends on the molecular subtype of breast cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12(1):11. DOI: 10.3390/cancers12010011.
26. Sperk E., Astor D., Keller A. et al. A cohort analysis to identify eligible patients for intraoperative radiotherapy (IORT) of early breast cancer. *Radiat Oncol* 2014;12(9):154. DOI: 10.1186/1748-717X-9-154.
27. Vaidya J.S., Wenz F., Bulsara M. et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomized trial. *Lancet* 2014;383(603):13. DOI: 10.1016/S1040-6736(13)61950-9.
28. Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н. и др. Внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2019;2(4):26–34. [Bryantseva Z.V., Akulova I.A., Novikov S.N. et al. High dose rate brachytherapy in treatment of breast cancer patients. *Onkologicheskii zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya* = *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy* 2019;2(4):26–34. (In Russ.)]. DOI: 10.37174/2587-7593-2019-2-4-26-34.

**Вклад авторов**

И.С. Чумаченко: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
Р.А. Мурашко, А.А. Кешабян: анализ полученных данных, консультативная помощь;  
П.В. Криворотко: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, консультативная помощь;  
С.Н. Новиков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, консультативная помощь, написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

I.S. Chumachenko: developing the study design, data collecting and analysis, article writing;  
R.A. Murashko, A.A. Keshabyan: data analysis and consulting assistance;  
P.V. Krivorotko: developing the study design, data analysis, consulting assistance;  
S.N. Novikov: developing the study design, data analysis, consulting assistance, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

С.И. Новиков / S.I. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

**Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

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

**Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.**

Financing. The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of City Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar region. All patients signed written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 23.05.2021. Принята к публикации: 16.06.2021.

Article submitted: 23.05.2021. Accepted for publication: 16.06.2021.



# Молекулярно-генетические предикторы метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы

В.В. Родионов, О.В. Бурменская, В.В. Кометова, Д.Ю. Трофимов, М.В. Родионова, Л.А. Ашрафян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4

**Контакты:** Валерий Витальевич Родионов [dr.valery.rodionov@gmail.com](mailto:dr.valery.rodionov@gmail.com)

**Цель исследования** – выявить молекулярно-генетические предикторы метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы (РМЖ) на основании анализа профиля экспрессии генов первичной опухоли.

**Материалы и методы.** В исследование включено 358 больных РМЖ, которым было проведено хирургическое лечение в условиях отделения патологии молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Из общего числа пациенток, включенных в исследование, у 132 (36,9 %) были диагностированы метастазы как минимум в 1 подмышечный лимфатический узел. Молекулярно-генетическое исследование опухолевой ткани проводилось с применением методики полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией; диагностическая панель состояла из 45 функциональных и 3 референсных генов.

**Результаты.** Пациентки с метастазами в регионарные лимфатические узлы чаще характеризовались более молодым возрастом ( $p = 0,006$ ), большими размерами опухолевого узла ( $p < 0,001$ ) и более высоким суммарным баллом злокачественности ( $p < 0,001$ ). Имелись также статистически значимые различия между группами по локализации опухоли ( $p = 0,005$ ). Сравнительный анализ транскриптомного профиля опухолей выявил статистически значимые отличия между группами в уровне экспрессии 3 генов: *TMEM45A* ( $p = 0,016$ ), *CCND1* ( $p = 0,019$ ) и *MIA* ( $p = 0,046$ ). С использованием математического моделирования на основании полученных данных была создана предиктивная модель, которая с высокой степенью вероятности ( $AUC = 0,791$ ) позволяет предсказывать метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов у больных РМЖ.

**Выводы.** Экспрессия генов *TMEM45A*, *CCND1* и *MIA* в первичной опухоли является маркером лимфогенного метастазирования у больных РМЖ. Разработанная предиктивная генетическая сигнатура может стать дополнительным диагностическим инструментом для прогнозирования риска метастатического поражения лимфатических узлов при планировании объема аксиллярной лимфодиссекции у пациенток с РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, метастазы в регионарные лимфатические узлы, молекулярно-генетические факторы прогноза, профиль экспрессии генов, предиктивная модель

**Для цитирования:** Родионов В.В., Бурменская О.В., Кометова В.В. и др. Молекулярно-генетические предикторы метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):24–36. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-24-36.

## Molecular genetic predictors of metastatic lesions of regional lymph nodes in patients with breast cancer

V.V. Rodionov, O.V. Burmenskaya, V.V. Kometova, D. Yu. Trofimov, M.V. Rodionova, L.A. Ashrafyan

V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Valeriy Vitalyevich Rodionov [dr.valery.rodionov@gmail.com](mailto:dr.valery.rodionov@gmail.com)

**Objective:** to identify molecular genetic predictors of metastatic spread to regional lymph nodes in patients with breast cancer (BC) based on the analysis of gene expression profile of the primary tumor.

**Materials and methods.** The study included 358 patients with BC who underwent surgical treatment in breast cancer department of Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Among all included into the study patients, 132 (36.9 %) had metastases in at least one axillary lymph node. Molecular genetic examination of the tumor tissue was carried out using reverse transcription polymerase chain reaction; the diagnostic panel consisted of 45 functional and 3 reference genes.

**Results.** Patients with metastases to regional lymph nodes were generally younger ( $p = 0.006$ ), had larger primary tumor ( $p < 0.001$ ) and higher total malignancy score ( $p < 0.001$ ). The groups were also significantly different in tumor location ( $p = 0.005$ ). Comparative analysis of transcriptome tumor profiling revealed statistically significant differences between groups in the level of expression of three genes: *TMEM45A* ( $p = 0.016$ ), *CCND1* ( $p = 0.019$ ), and *MIA* ( $p = 0.046$ ). Based on the data obtained we used mathematical modeling and created a predictive model, which with a high degree of probability ( $AUC = 0.791$ ) allowed to predict the presence of regional lymph nodes metastases in patients with BC.

**Conclusion.** *TMEM45A*, *CCND1* and *MIA* gene expression in the primary tumor were the markers of lymph node involvement in BC. The developed predictive genetic signature can become an additional diagnostic tool to predict the risk of lymph node metastases at the point of planning the volume of axillary surgery in patients with BC.

**Key words:** breast cancer, regional lymph node metastases, molecular genetic prognostic factors, gene expression profile, predictive model

**For citation:** Rodionov V.V., Burmenskaya O.V., Kometova V.V. et al. Molecular genetic predictors of metastatic lesions of regional lymph nodes in patients with breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(3):24–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-24-36.

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее актуальной проблемой современной онкологии, что в первую очередь обусловлено высокой заболеваемостью. В Российской Федерации в 2019 г. было выявлено 73918 новых случаев РМЖ [1]. При этом именно РМЖ в нашей стране занимает 2-е место в структуре общей онкологической заболеваемости после опухолей кожи, составляя 11,6 %. В структуре женской онкологической заболеваемости данная опухоль лидирует уже на протяжении многих лет, и заболеваемость РМЖ достигает 21,2 %.

В последние десятилетия в хирургии РМЖ наметилась тенденция к сокращению объемов хирургического вмешательства не только на молочной железе, но и на зонах регионарного метастазирования. Это, с одной стороны, продиктовано высокой частотой послеоперационных осложнений (5–50 %), сопровождающих аксиллярную лимфодиссекцию [2, 3], с другой — данными о том, что до 70 % пациенток с РМЖ не имеют метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов после проведенного патоморфологического исследования [4]. Одновременно целый ряд крупных международных исследований наглядно демонстрируют тот факт, что отказ от подмышечной лимфодиссекции не влияет ни на общую, ни на безрецидивную выживаемость больных РМЖ [5–8].

В этой ситуации клиницисты остро нуждаются в надежных прогностических критериях, определяющих вероятность регионарного метастазирования. Необходимо констатировать, что ключевую роль в процессе регионарного метастазирования играет биология опухоли. Благодаря последним достижениям в области

генетики становится возможным определить генетический профиль опухоли и использовать эти данные как факторы прогноза течения заболевания в дополнение к уже известным клинко-морфологическим критериям. В настоящее время все более активно внедряются в клиническую практику мультигенные сигнатуры: Oncotype DX [9, 10], PAM 50 [11, 12], Mamma Print [13, 14]. Однако роль генных сигнатур в прогнозировании регионарного метастазирования пока остается полностью неизученной.

**Целью** настоящего исследования стал поиск генов-предикторов лимфогенной диссеминации первичной опухоли, способных стать дополнительным диагностическим инструментом в планировании объема аксиллярной лимфодиссекции у пациенток с РМЖ.

## Материалы и методы

В исследование было включено 358 больных РМЖ, получивших хирургическое лечение в условиях отделения патологии молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 9 от 22.11.2018). Критерием включения был инвазивный РМЖ. Критериями исключения стали неоадьювантная терапия и наличие злокачественных новообразований других локализаций до постановки диагноза РМЖ. На базу данных, положенную в основу данного исследования, получено свидетельство о государственной регистрации

№ 2021620111 от 19.01.2021 «Морфологическая и молекулярно-генетическая база данных пациенток с инвазивным раком молочной железы с/без метастазов в регионарные лимфатические узлы».

Для реализации поставленной цели была разработана транскрипционная панель, включающая 48 генов: *ESR1*, *PGR*, *AR* (группа рецепторов гормонов); *ERBB2*, *GRB7*, *EGFR*, *FGFR4* (группа рецепторов ростовых факторов); *MKI67*, *MYBL2*, *CCNB1*, *AURKA*, *BIRC5*, *MYC*, *CCND1*, *CCNE1*, *CDKN2A*, *KIF14*, *PPP2R2A*, *PTTG1*, *SFRP1*, *TMEM45B*, *TMEM45A*, *TPX2* (группа генов, регулирующих пролиферацию, митоз, формирование веретена деления и регуляцию клеточного цикла); *MMP11*, *CTSL2*, *EMSY*, *PAK1*, *ANLN* (группа генов, регулирующих миграцию клеток, инвазию, организацию цитоскелета); *BCL2*, *BAG1*, *PTEN* (гены апоптоза); *TYMS*, *EXO1*, *UBE2T*, *TPT1* (группа генов, регулирующих репликацию и репарацию ДНК); *SCGB2A2*, *KRT5*, *MIA* (маркеры дифференцировки клеток и коэкспрессированные с ними гены); *GATA3*, *FOXA1*, *ZNF703*, *NAT1* (факторы транскрипции); *CD68*, *TRA*, *CD274/PD-L1* (гены иммунной системы) и референсные гены *B2M*, *GUSB*, *HPRT1*.

Транскриптомный профиль генов определялся методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени в соответствии с рекомендациями производителя с праймерами и флуоресцентно-мечеными зондами (Fam, Cy5), специфичными к последовательностям определяемых РНК. Использованы олигонуклеотиды, не амплифицирующие с матриц геномной ДНК и с размером ампликонов до 100–120 п. н., так как в парафинизированных образцах большая часть РНК имеет длину 100–300 оснований. Использованы реактивы и детектирующие амплификаторы в соответствии с инструкциями и рекомендациями производителя (ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия).

Для проведения молекулярно-генетического исследования парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм в количестве 3 штук помещали в сухие пластиковые пробирки объемом 1,5 мл. В связи с тем, что в образцах должно было присутствовать не менее 80–90 % опухолевых клеток, с целью контроля риска интерференции нормальной тканью взятие материала осуществлялось врачом-патоморфологом. Перед выделением тотальной РНК проводили предварительную изоляцию парафина и обработку образцов протеиназой К в специализированных буферах, далее использовались наборы реагентов для выделения РНК «Проба НК-плюс», предусматривающие спиртовое осаждение нуклеиновых кислот.

Полученные препараты РНК сразу использовали для постановки реакции обратной транскрипции со смесью специфичных для каждого гена олигонуклеотидов. По завершении амплификации уровень

представленности транскриптов рассчитывали методом сравнения индикаторных циклов (метод  $\Delta C_q$ ) с нормировкой относительно референсных генов *B2M*, *GUSB*, *HPRT1*. Данные показатели были использованы для построения модели классификации опухолей молочной железы в соответствии с ранее описанной моделью [15].

Анализ данных и предиктивное моделирование проводили с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия) с использованием дополнительных пакетов сторонних разработчиков: *car* 3.0–7, *pROC* 1.16, *gpart* 3.0.8 и *epiR* 1.0–14. Описательные статистики для категориальных переменных представлены в виде абсолютных и относительных частот (доли, %), для количественных — в виде медиан, I и III квартилей. Для изучения связи категориальных переменных применяли тест  $\chi^2$ , ассоциацию считали статистически значимой при  $p < 0,05$ . Для сравнения количественных переменных между группами пациентов использовали тест Манна–Уитни, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для общей характеристики и разведочного анализа применялись иерархическая бикластеризация (совместная кластеризация образцов и показателей) и анализ главных компонент, для оценки ассоциации потенциальных предикторов наличия метастатических лимфатических узлов — простые бинарные логистические регрессионные модели с оценкой отношения шансов с соответствующими 95 % доверительными интервалами (ДИ). Отобранные предикторы включали во множественные бинарные логистические регрессионные модели без взаимодействий. Оценку коэффициентов моделей осуществляли с помощью метода максимального правдоподобия. В качестве метрики качества модели использовали AUC (с-индекс бинарной логистической модели) с соответствующим точным 95 % ДИ.

## Результаты

Из общего числа пациенток, включенных в исследование, у 132 (36,9 %) были диагностированы метастазы как минимум в 1 подмышечный лимфатический узел. Клиническая характеристика пациенток и морфологические особенности опухолей наглядно представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, пациентки с метастазами в регионарные лимфатические узлы чаще были молодого возраста ( $p = 0,006$ ), с большими размерами опухолевого узла ( $p < 0,001$ ) и более высоким суммарным баллом злокачественности ( $p < 0,001$ ). Суммарный балл злокачественности — это интегральный морфологический прогностический индекс для оценки прогноза эпителиальных злокачественных опухолей. Этот индекс был разработан отечественными патоморфологами в 2009 г., оценивается в баллах и складывается из следующих показателей: степень дифференцировки

Таблица 1. Клинические, морфологические и иммуногистохимические характеристики исследуемых групп  
Table 1. Clinical, morphological and immunohistochemical characteristics in study groups

| Показатель<br>Parameter                                                                    | Все пациентки<br>All patients | N–               | N+               | p      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------|------------------|--------|
| Число пациенток, n (%)<br>Number of patients, n (%)                                        | 358 (100)                     | 226 (63,1)       | 132 (36,9)       | –      |
| Возраст, лет<br>Age, years                                                                 | 58,0 (48,0–65,0)              | 60,0 (49,0–66,8) | 56,0 (45,0–62,2) | 0,006  |
| Возраст >50 лет, n (%)<br>Age >50 years, n (%)                                             | 250 (69,8)                    | 164 (72,6)       | 86 (65,2)        | 0,175  |
| Длина опухоли, см<br>Length of tumor, cm                                                   | 1,8 (1,4–2,5)                 | 1,6 (1,2–2,1)    | 2,1 (1,5–2,9)    | <0,001 |
| Ширина опухоли, см<br>Width of tumor, cm                                                   | 1,4 (1,0–1,8)                 | 1,2 (1,0–1,6)    | 1,6 (1,1–2,0)    | <0,001 |
| Локализация, n (%):<br>Location, n (%):                                                    |                               |                  |                  |        |
| центральный отдел<br>central part                                                          | 22 (6,1)                      | 11 (4,9)         | 11 (8,3)         | 0,005  |
| верхневнутренний квадрант<br>upper-inner quadrant                                          | 55 (15,4)                     | 38 (16,8)        | 17 (12,9)        |        |
| нижневнутренний квадрант<br>lower-inner quadrant                                           | 28 (7,8)                      | 24 (10,6)        | 4 (3,0)          |        |
| верхненаружный квадрант<br>upper-outer quadrant                                            | 199 (55,6)                    | 129 (57,1)       | 70 (53,0)        |        |
| нижненаружный квадрант<br>lower-outer quadrant                                             | 44 (12,3)                     | 20 (8,8)         | 24 (18,2)        |        |
| Мультифокальность (>1 опухоли), n (%)<br>Multifocality (>1 tumor), n (%)                   | 56 (15,6)                     | 29 (12,8)        | 27 (20,5)        | 0,123  |
| Гистологический вариант, n (%):<br>Histological type, n (%):                               |                               |                  |                  |        |
| протоковый<br>ductal                                                                       | 115 (32,1)                    | 72 (31,9)        | 43 (32,6)        | 0,137  |
| смешанный<br>mixed                                                                         | 128 (35,8)                    | 74 (32,7)        | 54 (40,9)        |        |
| дольковый<br>lobular                                                                       | 54 (15,1)                     | 34 (15,0)        | 20 (15,2)        |        |
| особый<br>special                                                                          | 61 (17,0)                     | 46 (20,4)        | 15 (11,4)        |        |
| Степень злокачественности, n (%):<br>Grade, n (%):                                         |                               |                  |                  |        |
| высокая (G <sub>3</sub> )<br>high (G <sub>3</sub> )                                        | 91 (25,4)                     | 53 (23,5)        | 38 (28,8)        | 0,407  |
| умеренная (G <sub>2</sub> )<br>intermediate (G <sub>2</sub> )                              | 218 (60,9)                    | 139 (61,5)       | 79 (59,8)        |        |
| низкая (G <sub>1</sub> )<br>low (G <sub>1</sub> )                                          | 49 (13,7)                     | 34 (15,0)        | 15 (11,4)        |        |
| Суммарный балл злокачественности<br>Total malignancy score                                 | 14,0 (12,0–15,0)              | 13,0 (11,0–15,0) | 15,0 (14,0–16,0) | <0,001 |
| Уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов<br>Level of estrogen receptor expression        | 8,0 (7,0–8,0)                 | 8,0 (7,0–8,0)    | 8,0 (7,0–8,0)    | 0,772  |
| Экспрессия эстрогеновых рецепторов, n (%)<br>Estrogen receptor expression, n (%)           | 51 (14,2)                     | 37 (16,4)        | 14 (10,6)        | 0,177  |
| Уровень экспрессии прогестероновых рецепторов<br>Level of progesterone receptor expression | 7,0 (3,0–8,0)                 | 7,0 (2,0–8,0)    | 7,0 (3,0–8,0)    | 0,447  |
| Экспрессия прогестероновых рецепторов, n (%)<br>Progesterone receptor expression, n (%)    | 93 (26,0)                     | 61 (27,0)        | 32 (24,2)        | 0,655  |

Окончание таблицы 1  
End of the table 1

| Показатель<br>Parameter                                     | Все пациентки<br>All patients | N–               | N+               | p     |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------|------------------|-------|
| Экспрессия HER2, n (%):<br>HER2-expression, n (%):          |                               |                  |                  |       |
| отрицательная<br>negative                                   | 313 (87,4)                    | 197 (87,2)       | 116 (87,9)       | 0,503 |
| неопределенная<br>equivocal                                 | 10 (2,8)                      | 8 (3,5)          | 2 (1,5)          |       |
| положительная<br>positive                                   | 35 (9,8)                      | 21 (9,3)         | 14 (10,6)        |       |
| Уровень Ki-67, %<br>Level of Ki-67, %                       | 18,0 (12,0–37,0)              | 17,0 (12,0–37,8) | 22,0 (14,5–35,0) | 0,559 |
| Биологический подтип, n (%):<br>Biological subtype, n (%):  |                               |                  |                  |       |
| люминальный А<br>luminal A                                  | 202 (56,4)                    | 130 (57,5)       | 72 (54,5)        | 0,159 |
| люминальный В HER2-отрицательный<br>luminal B HER2-negative | 89 (24,9)                     | 49 (21,7)        | 40 (30,3)        |       |
| люминальный В HER2-положительный<br>luminal B HER2-positive | 18 (5,0)                      | 11 (4,9)         | 7 (5,3)          |       |
| HER2-положительный<br>HER2-positive                         | 15 (4,2)                      | 9 (4,0)          | 6 (4,5)          |       |
| трижды негативный<br>triple negative                        | 34 (9,5)                      | 27 (11,9)        | 7 (5,3)          |       |

**Примечание.** N– — пациентки без метастазов в регионарные лимфатические узлы; N+ — пациентки с метастазами в регионарные лимфатические узлы.

**Note.** N– — patients without metastases to regional lymph nodes; N+ — patients with metastases to regional lymph nodes.

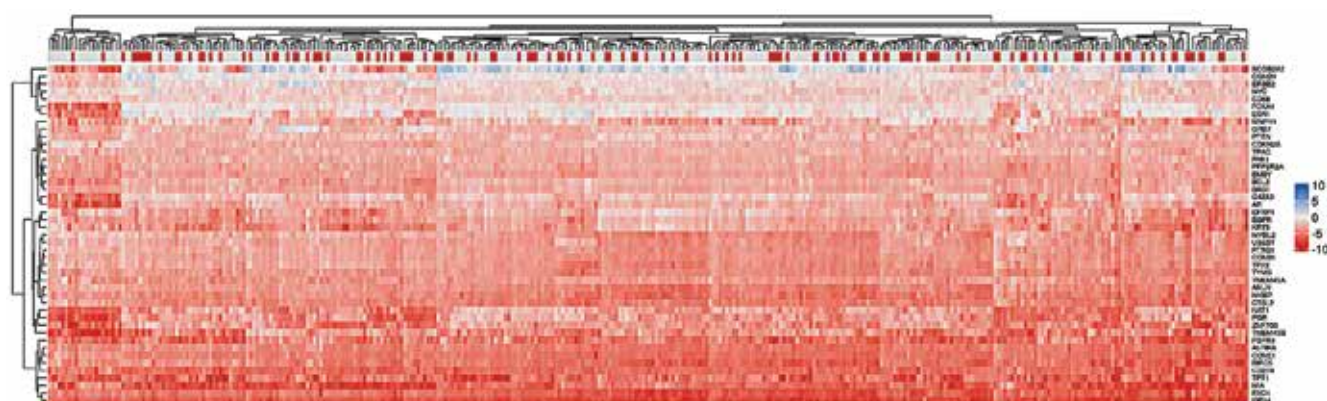
опухоли (наличие в опухолевой ткани структур с отчетливым просветом) (1–3 балла); полиморфизм опухолевых клеток (1–3 балла); митотическая активность опухолевых клеток (1–3 балла); инфильтративный компонент (1–5 баллов); лимфоидная инфильтрация стромы опухолевого узла (0–3 балла); опухолевые эмболы в сосудах стромы (0–3 балла). Сумма колеблется в пределах значений от 6 до 20 баллов. Как видно из табл. 1, имелись также статистически значимые различия между группами по локализации опухоли ( $p = 0,005$ ). Одновременно необходимо отметить, что статистически значимых различий между пациентками с наличием и отсутствием метастазов в регионарные лимфатические узлы по таким показателям, как гистологический вариант опухоли, мультифокальность, экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона, HER2-статус, уровень Ki-67 и, соответственно, биологический подтип опухоли, получено не было.

Общая характеристика транскриптомного профиля ткани опухолей, полученных от пациенток, и результаты иерархической бикластеризации матрицы экспрессии представлены на рисунке.

Сравнительный анализ транскриптомного профиля опухолей выявил статистически значимые отличия между группами в уровне экспрессии 3 генов: *TMEM45A* ( $p = 0,016$ ), *CCND1* ( $p = 0,019$ ) и *MIA* ( $p = 0,046$ ) (табл. 2).

В однофакторных моделях была выявлена статистически значимая ассоциация уровня экспрессии *FOXA1*, *CCND1*, *MIA* и *TMEM45A* с наличием метастазов. При этом ассоциация уровня экспрессии генов *PTTG1*, *UBE2T*, *CCNB1* и *AR* была статистически значимой при добавлении в базовую регрессионную модель в качестве предикторов (табл. 3).

Результаты пошагового отбора генетических маркеров — потенциальных предикторов наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы представлены в табл. 4. В итоговую модель были включены следующие гены: *MKI67*, *GRB7*, *KRT5*, *SFRP1*, *NAT1*, *PTEN*, *EXO1*, *PPP2R2A*, *TPX2*, *CCNB1*, *ERBB2*, *EGFR*, *MIA*, *BIRC5*, *TRAC*, *AR*, *ZNF703*, *TPT1* и *TMEM45A*. Однако в результате проведенного анализа коллинеарности (коэффициенты корреляции Спирмена) и мультиколлинеарности предикторов было выявлено, что внесение в предиктивную модель *GRB7*, *TPX2*, *CCNB1* и *ERBB2* является избыточным. Полученная в результате применения пошагового отбора предикторов модель характеризовалась высоким качеством и дискриминативной способностью:  $R^2 = 0,354$ , площадь под кривой операционных характеристик (AUC) = 0,803 (95 % ДИ 0,755–0,850). Удаление маркеров *GRB7*, *TPX2*, *CCNB1* и *ERBB2* из итоговой модели не оказало существенного влияния на ее качество ( $R^2 = 0,328$ , AUC = 0,791 (95 % ДИ 0,742–0,840)).



Тепловые карты экспрессии генов в тканях опухолей пациенток без метастазов (серые столбцы верхней аннотации) и с метастазами (красные столбцы верхней аннотации)

Heat maps of gene expression in tumor tissues of patients without metastases (gray columns of top annotation) and with metastases (red columns of the top annotation)

Таблица 2. Транскриптомный профиль опухолей в исследуемых группах

Table 2. Transcriptomic profile of tumors in study groups

| Ген<br>Gene | Все пациентки<br>All patients | N–                 | N+                 | p     |
|-------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| ANLN        | –4,4 (–5,1–(–3,8))            | –4,4 (–5,2–(–3,8)) | –4,4 (–5,0–(–3,8)) | 0,631 |
| AR          | –3,0 (–3,7–(–2,4))            | –3,0 (–3,8–(–2,4)) | –3,0 (–3,4–(–2,4)) | 0,145 |
| AURKA       | –5,1 (–5,6–(–4,6))            | –5,1 (–5,6–(–4,6)) | –5,0 (–5,6–(–4,6)) | 0,756 |
| BAG1        | –3,3 (–3,7–(–2,9))            | –3,3 (–3,7–(–3,0)) | –3,2 (–3,7–(–2,8)) | 0,249 |
| BCL2        | –3,1 (–3,7–(–2,6))            | –3,1 (–3,8–(–2,6)) | –3,1 (–3,5–(–2,6)) | 0,609 |
| BIRC5       | –5,6 (–6,3–(–4,8))            | –5,6 (–6,3–(–4,8)) | –5,5 (–6,3–(–4,8)) | 0,877 |
| CCNB1       | –3,9 (–4,3–(–3,3))            | –3,9 (–4,3–(–3,3)) | –3,8 (–4,3–(–3,3)) | 0,936 |
| CCND1       | –0,6 (–1,1–(–0,2))            | –0,7 (–1,2–(–0,3)) | –0,6 (–1,1–0)      | 0,019 |
| CCNE1       | –5,4 (–5,8–(–4,9))            | –5,4 (–5,8–(–4,9)) | –5,4 (–5,7–(–4,9)) | 0,946 |
| CD274       | –5,8 (–6,2–(–5,4))            | –5,8 (–6,2–(–5,4)) | –5,8 (–6,2–(–5,4)) | 0,756 |
| CD68        | –1,6 (–1,9–(–1,3))            | –1,6 (–1,9–(–1,3)) | –1,6 (–2,0–(–1,3)) | 0,506 |
| CDKN2A      | –2,7 (–3,1–(–2,4))            | –2,7 (–3,1–(–2,4)) | –2,8 (–3,1–(–2,4)) | 0,519 |
| CTSL2       | –4,8 (–5,3–(–4,3))            | –4,8 (–5,3–(–4,3)) | –4,8 (–5,2–(–4,4)) | 0,980 |
| EGFR        | –3,5 (–4,1–(–3,0))            | –3,5 (–4,1–(–2,9)) | –3,6 (–4,0–(–3,1)) | 0,458 |
| EMSY        | –3,5 (–3,8–(–3,2))            | –3,5 (–3,8–(–3,2)) | –3,5 (–3,9–(–3,2)) | 0,664 |
| ERBB2       | –1,2 (–1,7–(–0,7))            | –1,2 (–1,8–(–0,7)) | –1,2 (–1,7–(–0,7)) | 0,626 |
| ESR1        | –0,8 (–2,0–(–0,2))            | –0,8 (–2,0–(–0,2)) | –0,9 (–2,0–(–0,2)) | 0,942 |
| EXO1        | –6,2 (–7,0–(–5,4))            | –6,2 (–7,0–(–5,4)) | –6,1 (–6,9–(–5,5)) | 0,873 |
| FGFR4       | –5,6 (–6,3–(–4,7))            | –5,7 (–6,3–(–4,8)) | –5,3 (–6,3–(–4,5)) | 0,216 |
| FOXA1       | –0,9 (–1,4–(–0,5))            | –0,9 (–1,5–(–0,5)) | –0,8 (–1,3–(–0,4)) | 0,136 |
| GATA3       | –2,1 (–2,9–(–1,6))            | –2,1 (–2,9–(–1,6)) | –2,1 (–2,9–(–1,6)) | 0,288 |

Окончание таблицы 2  
End of the table 2

| Ген<br>Gene | Все пациентки<br>All patients | N—                 | N+                 | p      |
|-------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------|
| GRB7        | −2,6 (−2,9—(−2,1))            | −2,6 (−2,9—(−2,1)) | −2,5 (−3,0—(−2,0)) | 0,858  |
| KIF14       | −6,9 (−7,3—(−6,2))            | −6,9 (−7,3—(−6,3)) | −6,8 (−7,4—(−6,1)) | 0,955  |
| KRT5        | −3,8 (−4,7—(−2,9))            | −3,8 (−4,8—(−2,9)) | −3,8 (−4,7—(−3,0)) | 0,985  |
| MIA         | −6,4 (−7,3—(−5,6))            | −6,3 (−7,2—(−5,4)) | −6,5 (−7,5—(−5,9)) | 0,046  |
| MKI67       | −4,9 (−5,4—(−4,2))            | −4,9 (−5,5—(−4,3)) | −4,7 (−5,2—(−4,2)) | 0,101  |
| MMP11       | −2,6 (−3,7—(−1,8))            | −2,7 (−3,7—(−1,8)) | −2,5 (−3,7—(−1,7)) | 0,552  |
| MYBL2       | −3,6 (−4,5—(−2,8))            | −3,7 (−4,5—(−2,8)) | −3,4 (−4,5—(−2,7)) | 0,485  |
| MYC         | −1,4 (−1,9—(−1,0))            | −1,5 (−1,9—(−1,0)) | −1,4 (−2,0—(−0,9)) | 0,458  |
| NAT1        | −4,1 (−5,4—(−2,8))            | −3,9 (−5,3—(−2,8)) | −4,2 (−5,4—(−3,0)) | 0,360  |
| PAK1        | −3,0 (−3,4—(−2,7))            | −3,0 (−3,3—(−2,6)) | −3,1 (−3,4—(−2,8)) | 0,444  |
| PGR         | −4,2 (−5,6—(−2,9))            | −4,3 (−5,5—(−3,0)) | −4,1 (−5,7—(−2,9)) | 0,7134 |
| PPP2R2A     | −3,1 (−3,6—(−2,8))            | −3,1 (−3,6—(−2,8)) | −3,1 (−3,6—(−2,8)) | 0,363  |
| PTEN        | −2,4 (−3,0—(−1,8))            | −2,5 (−3,0—(−1,8)) | −2,4 (−2,8—(−1,8)) | 0,386  |
| PTTG1       | −3,7 (−4,3—(−3,2))            | −3,8 (−4,3—(−3,2)) | −3,7 (−4,3—(−3,1)) | 0,703  |
| SCGB2A2     | −0,4 (−2,2—1,4)               | −0,5 (−2,8—1,4)    | 0,0 (−1,8—1,6)     | 0,160  |
| SFRP1       | −3,0 (−3,8—(−2,2))            | −3,0 (−3,8—(−2,1)) | −3,0 (−3,9—(−2,4)) | 0,471  |
| TMEM45A     | −3,9 (−4,3—(−3,4))            | −3,8 (−4,2—(−3,3)) | −4,0 (−4,5—(−3,5)) | 0,016  |
| TMEM45B     | −4,4 (−5,6—(−3,5))            | −4,4 (−5,8—(−3,6)) | −4,5 (−5,4—(−3,4)) | 0,536  |
| TPT1        | −5,8 (−7,0—(−5,1))            | −5,8 (−7,0—(−5,2)) | −5,7 (−6,9—(−5,0)) | 0,362  |
| TPX2        | −3,9 (−4,6—(−3,2))            | −4,0 (−4,6—(−3,2)) | −3,9 (−4,6—(−3,2)) | 0,392  |
| TRAC        | −2,7 (−3,1—(−2,4))            | −2,7 (−3,1—(−2,3)) | −2,8 (−3,1—(−2,5)) | 0,067  |
| TYMS        | −4,3 (−4,7—(−3,9))            | −4,3 (−4,7—(−3,9)) | −4,3 (−4,8—(−3,8)) | 0,827  |
| UBE2T       | −3,7 (−4,4—(−3,0))            | −3,7 (−4,4—(−3,0)) | −3,7 (−4,4—(−3,1)) | 0,945  |
| ZNF703      | −4,3 (−5,4—(−3,5))            | −4,4 (−5,4—(−3,6)) | −4,2 (−5,3—(−3,4)) | 0,149  |

**Примечание.** N— — пациентки без метастазов в регионарные лимфатические узлы; N+ — пациентки с метастазами в регионарные лимфатические узлы.

Note. N— — patients without metastases to regional lymph nodes; N+ — patients with metastases to regional lymph nodes.

### Обсуждение

Эволюция хирургического лечения РМЖ привела к тому, что на сегодняшний день хирурги-онкологи стоят на рубеже полного отказа от вмешательства на регионарных лимфатических узлах, включая биопсию сигнальных лимфатических узлов. В настоящее время инициировано и выполняется сразу несколько международных исследований, результаты которых нам позволят ответить на вопрос, у какой категории

пациенток РМЖ можно избежать выполнения какой-либо аксиллярной хирургии. Это исследования SOUND (Европа), INSEMA (Германия), BOOG 13—08 (Дания), SOAPET (Китай), NAUTILUS (Корея). В связи с этим клиницисты крайне нуждаются в надежных предикторах метастазов в регионарные лимфатические узлы, знание которых позволило бы более уверенно себя чувствовать при отказе от аксиллярной хирургии.

Таблица 3. Результаты оценки эффектов предикторов, полученные в логистических регрессионных моделях

Table 3. Results of evaluating predictor effects obtained in logistic regression models

| Предиктор<br>Predictor | ОШ<br>OR                  | <i>p</i> | ОШ (корр.)<br>OR (adj.)    | <i>p</i> | AUC                  | <i>p</i> <sub>DeLong</sub> |
|------------------------|---------------------------|----------|----------------------------|----------|----------------------|----------------------------|
| <i>MKI67</i>           | 0,158<br>[−0,086; 0,405]  | 0,207    | −0,088<br>[−0,368; 0,190]  | 0,537    | 68,8<br>[62,9; 74,8] | 0,501                      |
| <i>GRB7</i>            | 0,041<br>[−0,182; 0,261]  | 0,714    | −0,025<br>[−0,273; 0,216]  | 0,840    | 68,8<br>[62,8; 74,7] | 0,246                      |
| <i>PGR</i>             | 0,015<br>[−0,114; 0,145]  | 0,819    | 0,032<br>[−0,110; 0,175]   | 0,657    | 68,4<br>[62,4; 74,4] | 0,552                      |
| <i>CTSL2</i>           | −0,036<br>[−0,302; 0,225] | 0,788    | −0,211<br>[−0,513; 0,082]  | 0,164    | 69,5<br>[63,6; 75,5] | 0,184                      |
| <i>MYBL2</i>           | 0,057<br>[−0,124; 0,240]  | 0,537    | −0,192<br>[−0,420; 0,029]  | 0,092    | 69,6<br>[63,7; 75,5] | 0,263                      |
| <i>AURKA</i>           | 0,082<br>[−0,194; 0,359]  | 0,559    | −0,085 [−0,388;<br>0,216]  | 0,580    | 68,8<br>[62,8; 74,8] | 0,473                      |
| <i>CDKN2A</i>          | −0,161<br>[−0,487; 0,152] | 0,322    | −0,295<br>[−0,647; 0,047]  | 0,094    | 69,2<br>[63,4; 75,1] | 0,490                      |
| <i>KRT5</i>            | 0,012<br>[−0,135; 0,160]  | 0,873    | −0,008<br>[−0,168; 0,153]  | 0,921    | 68,7<br>[62,7; 74,7] | 0,121                      |
| <i>FOXA1</i>           | 0,204<br>[0,035; 0,398]   | 0,027    | 0,273<br>[0,079; 0,489]    | 0,009    | 70,4<br>[64,6; 76,1] | 0,164                      |
| <i>SFRP1</i>           | −0,041<br>[−0,203; 0,122] | 0,622    | 0,045<br>[−0,138; 0,230]   | 0,629    | 68,6<br>[62,6; 74,5] | 0,990                      |
| <i>NAT1</i>            | −0,066<br>[−0,210; 0,078] | 0,368    | −0,073<br>[−0,237; 0,088]  | 0,374    | 69,0<br>[63,1; 74,9] | 0,405                      |
| <i>PTEN</i>            | 0,134<br>[−0,137; 0,411]  | 0,335    | 0,233<br>[−0,075; 0,551]   | 0,143    | 69,3<br>[63,4; 75,2] | 0,296                      |
| <i>CD68</i>            | −0,236<br>[−0,653; 0,177] | 0,263    | −0,194<br>[−0,644; 0,254]  | 0,395    | 68,6<br>[62,6; 74,6] | 0,943                      |
| <i>EMSY</i>            | −0,115<br>[−0,504; 0,271] | 0,557    | −0,125<br>[−0,550; 0,298]  | 0,563    | 68,8<br>[62,8; 74,8] | 0,543                      |
| <i>GATA3</i>           | 0,144<br>[−0,021; 0,318]  | 0,095    | 0,178<br>[−0,012; 0,377]   | 0,072    | 68,9<br>[63,0; 74,9] | 0,696                      |
| <i>EXO1</i>            | −0,018<br>[−0,231; 0,196] | 0,872    | −0,274<br>[−0,527; −0,029] | 0,030    | 70,0<br>[64,2; 75,8] | 0,225                      |
| <i>PPP2R2A</i>         | −0,132<br>[−0,449; 0,186] | 0,413    | −0,175<br>[−0,525; 0,176]  | 0,3270   | 69,1<br>[63,1; 75,0] | 0,339                      |
| <i>TPX2</i>            | 0,092<br>[−0,120; 0,305]  | 0,396    | −0,140<br>[−0,387; 0,105]  | 0,264    | 69,2<br>[63,3; 75,1] | 0,314                      |
| <i>PAK1</i>            | −0,137<br>[−0,487; 0,204] | 0,435    | −0,197<br>[−0,577; 0,173]  | 0,300    | 68,8<br>[62,9; 74,8] | 0,687                      |
| <i>PTTG1</i>           | 0,003<br>[−0,263; 0,268]  | 0,984    | −0,319<br>[−0,634; −0,013] | 0,043    | 69,6<br>[63,7; 75,5] | 0,372                      |
| <i>UBE2T</i>           | −0,023 [−0,247; 0,198]    | 0,836    | −0,322<br>[−0,595; −0,059] | 0,018    | 70,3<br>[64,5; 76,0] | 0,167                      |
| <i>KIF14</i>           | −0,048 [−0,281; 0,184]    | 0,684    | −0,224<br>[−0,487; 0,033]  | 0,090    | 69,9<br>[64,0; 75,8] | 0,152                      |
| <i>CCNB1</i>           | 0,016<br>[−0,288; 0,318]  | 0,920    | −0,418<br>[−0,790; −0,057] | 0,025    | 70,3<br>[64,4; 76,1] | 0,169                      |
| <i>ERBB2</i>           | 0,091<br>[−0,120; 0,301]  | 0,397    | 0,060<br>[−0,170; 0,289]   | 0,609    | 68,6<br>[62,6; 74,6] | 0,973                      |

Окончание таблицы 3

End of the table 3

| Предиктор<br>Predictor | ОШ<br>OR                   | <i>p</i> | ОШ (корр.)<br>OR (adj.)    | <i>p</i> | AUC                  | <i>P</i> <sub>DeLong</sub> |
|------------------------|----------------------------|----------|----------------------------|----------|----------------------|----------------------------|
| <i>ESR1</i>            | 0,047<br>[−0,079; 0,178]   | 0,470    | 0,141<br>[−0,011; 0,300]   | 0,075    | 69,2<br>[63,3; 75,1] | 0,471                      |
| <i>MMP11</i>           | 0,040<br>[−0,109; 0,191]   | 0,601    | 0,057<br>[−0,110; 0,227]   | 0,504    | 68,6<br>[62,7; 74,6] | 0,916                      |
| <i>CCND1</i>           | 0,349<br>[0,101; 0,605]    | 0,007    | 0,286<br>[0,022; 0,557]    | 0,035    | 69,9<br>[64,1; 75,8] | 0,214                      |
| <i>BCL2</i>            | 0,058<br>[−0,180; 0,300]   | 0,634    | 0,142<br>[−0,123; 0,412]   | 0,296    | 68,8<br>[62,9; 74,7] | 0,698                      |
| <i>BAG1</i>            | 0,096<br>[−0,229; 0,420]   | 0,561    | 0,033<br>[−0,313; 0,379]   | 0,849    | 68,6<br>[62,6; 74,6] | 0,813                      |
| <i>EGFR</i>            | −0,081<br>[−0,308; 0,146]  | 0,485    | 0,003<br>[−0,250; 0,259]   | 0,981    | 68,6<br>[62,6; 74,6] | 0,426                      |
| <i>TMEM45B</i>         | 0,048<br>[−0,085; 0,183]   | 0,484    | 0,096<br>[−0,052; 0,248]   | 0,208    | 68,7<br>[62,8; 74,6] | 0,901                      |
| <i>MYC</i>             | 0,069<br>[−0,234; 0,372]   | 0,655    | −0,016<br>[−0,346; 0,315]  | 0,926    | 68,6<br>[62,6; 74,6] | 0,900                      |
| <i>SCGB2A2</i>         | 0,058<br>[−0,021; 0,139]   | 0,155    | 0,082<br>[−0,004; 0,171]   | 0,065    | 68,9<br>[63,0; 74,8] | 0,751                      |
| <i>MIA</i>             | −0,196<br>[−0,371; −0,026] | 0,026    | −0,189<br>[−0,376; −0,008] | 0,043    | 70,1<br>[64,2; 75,9] | 0,124                      |
| <i>BIRC5</i>           | 0,005<br>[−0,184; 0,194]   | 0,957    | −0,133<br>[−0,344; 0,074]  | 0,211    | 69,1<br>[63,2; 75,0] | 0,420                      |
| <i>CD274</i>           | −0,165<br>[−0,462; 0,128]  | 0,272    | −0,159<br>[−0,478; 0,155]  | 0,324    | 68,7<br>[62,7; 74,7] | 0,784                      |
| <i>TRAC</i>            | −0,247<br>[−0,618; 0,118]  | 0,187    | −0,278<br>[−0,679; 0,119]  | 0,171    | 68,8<br>[62,7; 74,8] | 0,841                      |
| <i>AR</i>              | 0,178<br>[−0,002; 0,370]   | 0,061    | 0,269<br>[0,055; 0,497]    | 0,017    | 69,7<br>[63,9; 75,6] | 0,311                      |
| <i>ZNF703</i>          | 0,115<br>[−0,034; 0,269]   | 0,135    | 0,147<br>[−0,016; 0,313]   | 0,079    | 69,4<br>[63,6; 75,2] | 0,396                      |
| <i>TYMS</i>            | −0,101<br>[−0,395; 0,190]  | 0,497    | −0,302<br>[−0,630; 0,019]  | 0,068    | 70,1<br>[64,2; 75,9] | 0,128                      |
| <i>CCNE1</i>           | −0,069<br>[−0,350; 0,208]  | 0,626    | −0,308<br>[−0,639; 0,010]  | 0,062    | 69,5<br>[63,6; 75,4] | 0,321                      |
| <i>TPT1</i>            | 0,064<br>[−0,091; 0,223]   | 0,419    | 0,083<br>[−0,086; 0,255]   | 0,339    | 69,2<br>[63,3; 75,1] | 0,191                      |
| <i>FGFR4</i>           | 0,074<br>[−0,092; 0,241]   | 0,382    | 0,029<br>[−0,149; 0,207]   | 0,746    | 68,5<br>[62,5; 74,5] | 0,703                      |
| <i>ANLN</i>            | 0,024<br>[−0,201; 0,250]   | 0,833    | −0,277<br>[−0,552; −0,008] | 0,046    | 70,0<br>[64,1; 75,8] | 0,186                      |
| <i>TMEM45A</i>         | −0,354<br>[−0,662; −0,060] | 0,021    | −0,439<br>[−0,763; −0,129] | 0,0065   | 70,6<br>[64,8; 76,4] | 0,119                      |

**Примечание.** N — пациентки без метастазов в регионарные лимфатические узлы; N+ — пациентки с метастазами в регионарные лимфатические узлы; ОШ — отношение шансов; ОШ (корр.) — отношение шансов скорректированное.

Note. N — patients without metastases to regional lymph nodes; N+ — patients with metastases to regional lymph nodes; OR — odds ratio; OR (adj.) — odds ratio adjusted.

Таблица 4. Эффекты предикторов в регрессионной модели, полученной с применением пошагового отбора

Table 4. Predictor effects in a regression model using stepwise selection

| Предиктор<br>Predictor | ОШ<br>OR             | <i>p</i> | ОШ (корр.)<br>OR (adj.) | <i>p</i> |
|------------------------|----------------------|----------|-------------------------|----------|
| <i>MKI67</i>           | 1,924 [1,031; 3,688] | 0,0436   | 1,971 [1,153; 3,421]    | 0,0142   |
| <i>GRB7</i>            | 0,427 [0,193; 0,924] | 0,0321   | —                       |          |
| <i>KRT5</i>            | 1,502 [1,070; 2,160] | 0,0228   | 1,479 [1,065; 2,107]    | 0,0242   |
| <i>SFRP1</i>           | 1,491 [0,995; 2,262] | 0,0556   | 1,437 [0,974; 2,145]    | 0,0706   |
| <i>NAT1</i>            | 0,814 [0,642; 1,028] | 0,0855   | 0,844 [0,677; 1,049]    | 0,1276   |
| <i>PTEN</i>            | 1,622 [1,024; 2,642] | 0,0450   | 1,475 [0,958; 2,324]    | 0,0848   |
| <i>EXO1</i>            | 0,602 [0,350; 1,001] | 0,0549   | 0,701 [0,434; 1,110]    | 0,1311   |
| <i>PPP2R2A</i>         | 0,296 [0,142; 0,600] | 0,0009   | 0,282 [0,144; 0,528]    | 0,0001   |
| <i>TPX2</i>            | 2,520 [1,181; 5,633] | 0,0201   | —                       | —        |
| <i>CCNB1</i>           | 0,528 [0,227; 1,200] | 0,1315   | —                       | —        |
| <i>ERBB2</i>           | 2,331 [1,091; 5,101] | 0,0310   | —                       | —        |
| <i>EGFR</i>            | 0,579 [0,320; 1,018] | 0,0632   | 0,703 [0,404; 1,198]    | 0,2007   |
| <i>MIA</i>             | 0,586 [0,397; 0,849] | 0,0056   | 0,544 [0,369; 0,787]    | 0,0016   |
| <i>BIRC5</i>           | 0,598 [0,375; 0,942] | 0,0279   | 0,760 [0,514; 1,120]    | 0,1643   |
| <i>TRAC</i>            | 0,614 [0,378; 0,989] | 0,0462   | 0,630 [0,388; 1,011]    | 0,0571   |
| <i>AR</i>              | 1,391 [0,954; 2,061] | 0,0921   | 1,395 [0,973; 2,030]    | 0,0748   |
| <i>ZNF703</i>          | 1,503 [1,126; 2,026] | 0,0063   | 1,492 [1,144; 1,967]    | 0,0037   |
| <i>TPT1</i>            | 1,219 [0,956; 1,559] | 0,1114   | 1,174 [0,929; 1,488]    | 0,1798   |
| <i>TMEM45A</i>         | 0,549 [0,353; 0,836] | 0,0063   | 0,554 [0,360; 0,836]    | 0,0059   |

**Примечание.** N— пациентки без метастазов в регионарные лимфатические узлы; N+ — пациентки с метастазами в регионарные лимфатические узлы; ОШ — отношение шансов; ОШ (корр.) — отношение шансов скорректированное.

**Note.** N— patients without metastases to regional lymph nodes; N+ — patients with metastases to regional lymph nodes; OR — odds ratio; OR (adj.) — odds ratio adjusted.

По данным литературы, наиболее частыми факторами, определяющими метастатическое поражение лимфатических узлов у больных РМЖ, являются возраст пациента, размер опухоли, лимфоваскулярная инвазия, гистологический вариант, мультифокальность, HER2-статус и степень злокачественности (G) [16–18]. В рамках выполненной работы мы попытались найти гены-предикторы лимфогенной диссеминации первичной опухоли. Для реализации поставленной цели была разработана транскрипционная панель, включающая 45 функциональных и 3 референсных гена.

Как показали результаты исследования, экспрессия генов *TMEM45A* ( $p = 0,016$ ), *CCND1* ( $p = 0,019$ ) и *MIA* ( $p = 0,046$ ) оказалась статистически выше в группе пациенток с метастазами в регионарные лимфатические узлы.

*TMEM45A* (также называемый *DERP7*, *DNAPT4* или *FLJ10134*) принадлежит к большому семейству генов, кодирующих трансмембранные (ТМЕМ) белки. В последнее время опубликовано несколько исследований, касающихся экспрессии и функции *TMEM45A* при злокачественных новообразованиях. *TMEM45A* был зарегистрирован как эпигенетически регулируемый ген клеточной линии MCF-7 РМЖ [19]. Сообщается, что высокий уровень экспрессии *TMEM45A* связан с плохим прогнозом у пациенток с РМЖ [20].

Циклин D1 — это белок из семейства циклинов, специфически регулирующий фазовый переход G1/S-фаза в клеточном цикле. У человека он кодируется геном *CCND1*, расположенным в хромосомном локусе 11q13. Члены данного семейства характеризуются резкой зависимостью содержания этих белков в клетке

от фазы клеточного цикла. Циклины функционируют как регуляторы так называемых циклинзависимых киназ (CDK). При опухолях различного генеза установлено, что повышенная продукция циклина D1 способствует инициации клеточного деления, коррелирует с большей частотой метастазирования опухолей и худшей выживаемостью больных [21]. Данные об уровне экспрессии циклина D1 и его прогностическом значении в лечении РМЖ остаются противоречивыми. Часть исследований показали, что избыточная экспрессия циклина D1 является хорошим прогностическим фактором, особенно для пациентов с эстрогеноположительными опухолями — в некоторых условиях циклин D1 может вызывать остановку роста вместо прогрессирования клеточного цикла [22]. Однако другие авторы сообщают, что избыточная экспрессия циклина D1 является предиктором плохого прогноза — циклин D1 способствует фосфорилированию белка ретинобластомы и других субстратов путем связывания с циклинзависимой киназой 4/6 (CDK4/6), что способствует быстрому размножению клеток [23, 24].

*MIA* (melanoma inhibitory activity) — маркер меланомы, но его белок экспрессируется и во многих других злокачественных новообразованиях, таких как РМЖ, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак шейки матки и т.д. Экспрессия *MIA* коррелирует с повышенной миграцией, активностью опухолевых клеток, их инвазией, подавлением апоптоза и, соответственно, связана с прогрессированием злокачественной опухоли, метастазированием и плохим прогнозом при различных локализациях опухоли [25]. Взаимосвязь экспрессии *MIA* с клинико-морфологическими данными, прогнозом заболевания и метастазированием подробно описана в литературе при меланоме, раке поджелудочной железы, раке пищевода, плоскоклеточном раке ротоглотки, раке легкого, хондросаркоме [26, 27]. Несмотря на то что в ряде исследований было показано достоверное увеличение экспрессии мРНК *MIA* при РМЖ, мало данных о корреляции его экспрессии с клинико-морфологическими параметрами первичной опухоли, прогнозом заболевания и метастазированием.

В последние годы для облегчения принятия решений в клинической практике все чаще стали применяться номограммы. Номограмма представляет собой прогностический алгоритм, позволяющий оценить вероятность определенного исхода индивидуально для каждого конкретного пациента. J.L. Bevilacqua и соавт. из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) разработали математическую модель, пред-

сказывающую вероятность метастатического поражения сигнальных лимфатических узлов у больных РМЖ. Данная модель базируется на анализе 9 факторов: возраст, размер опухолевого узла, гистологический вариант, локализация опухоли, лимфоваскулярная инвазия, мультифокальность, степень злокачественности, статус эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. AUC составила 0,754, что свидетельствует о достаточно хорошей прогностической ценности данной номограммы [28]. Данная номограмма была с успехом валидирована в Германии [29] и Китае [30].

Желание улучшить номограмму MSKCC заставляет искать новые прогностические факторы метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных РМЖ и разрабатывать новые математические модели. Сотрудниками Ульяновского государственного университета (УлГУ) была разработана номограмма, предсказывающая метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов у больных РМЖ на основании анализа таких факторов, как возраст, размер и локализация опухолевого очага, суммарный балл злокачественности, HER2-статус. AUC в номограмме УлГУ составила 0,737, что говорит о высокой точности прогнозирования разработанной модели [31]. Валидация в проспективной группе и сравнительный анализ с номограммой MSKCC продемонстрировали, что номограмма УлГУ характеризуется равной прогностической ценностью и является более удобной в использовании [32].

В рамках настоящего исследования была создана предиктивная модель, включающая 15 генов (*MKI67*, *KRT5*, *SFRP1*, *NAT1*, *PTEN*, *EXO1*, *PPP2R2A*, *EGFR*, *MIA*, *BIRC5*, *TRAC*, *AR*, *ZNF703*, *TPT1* и *TMEM45A*), которая с высокой степенью вероятности (AUC = 0,791) позволяет предсказывать метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов у больных РМЖ. Таким образом, можно утверждать, что интеграция разработанной модели в уже существующие номограммы позволит существенно увеличить их прогностическую ценность.

### Выводы

Экспрессия генов *TMEM45A*, *CCND1* и *MIA* в первичной опухоли является маркером лимфогенного метастазирования у больных РМЖ. Разработанная предиктивная генетическая сигнатура может стать дополнительным диагностическим инструментом для прогнозирования риска метастатического поражения лимфатических узлов при планировании объема аксиллярной лимфодиссекции у пациенток с РМЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные заболевания в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p. (In Russ.).]
2. Petrek J.A., Senie R.T., Peters M., Rosen P.P. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 2001;92(6):1368–77. DOI: 10.1002/1097-0142(20010915)92:6<3C1368::AID-CNCR1459>3E3.0.CO;2–9.
3. Silberman A.W., McVay C., Cohen J.S. et al. Comparative morbidity of axillary lymph node dissection and the sentinel lymph node technique: Implications for patients with breast cancer. *Ann Surg* 2004;240(1):1–6. DOI: 10.1097/01.sla.0000129358.80798.62.
4. Qiu S.Q., Zeng H.C., Zhang F. et al. A nomogram to predict the probability of axillary lymph node metastasis in early breast cancer patients with positive axillary ultrasound. *Sci Rep* 2016;15(6):21196. DOI: 10.1038/srep21196.
5. Fisher B., Jeong J.H., Anderson S. et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347(8):567–75. DOI: 10.1056/NEJMoa020128.
6. Orr R.K. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999;6109:116–27. DOI: 10.1007/s10434-999-0109-1.
7. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011;305(6):569–75. DOI: 10.1001/jama.2011.90.
8. Shah-Khan M., Boughey J.C. Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Cancer Control* 2012;19:267–76. DOI: 10.1177/107327481201900403.
9. Sparano J.A., Gray R.J., Makower D.F. et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(21):2005–14. DOI: 10.1056/NEJMoa1510764.
10. Sparano J.A., Gray R.J., Makower D.F. et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):111–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1804710.
11. Nielsen T.O., Parker J.S., Leung S. et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(21):5222–32. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1282.
12. Bastien R.R., Rodriguez-Lescure A., Ebbert M.T. et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics* 2012;4(5):44. DOI: 10.1186/1755-8794-5-44.
13. Tian S., Roepman P., Van't Veer L.J. et al. Biological functions of the genes in the Mamma Print breast cancer profile reflect the hallmarks of cancer. *Biomark Insights* 2010;28(5):129–38. DOI: 10.4137/BMI.S6184.
14. Cardoso F., van't Veer L.J., Bogaerts J. et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(8):717–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1602253.
15. Бурменская О.В., Трофимов Д.Ю., Кометова В.В. и др. Разработка и опыт использования транскрипционной сигнатуры генов в диагностике молекулярных подтипов рака молочной железы. *Акушерство и гинекология* 2020;(2):132–40. [Burmenskaya O.V., Trofimov D.Y., Kometova V.V. et al. Development and experience of using the transcriptional signature of genes in the diagnosis of molecular subtypes of breast cancer. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics & Gynecology* 2020;(2):132–40. (In Russ.).] DOI: 10.18565/aig.2020.2.132-140.
16. Voogd A.C., Coebergh J.W., Repelaer van Driel O.J. et al. The risk of nodal metastases in breast cancer patients with clinically negative lymph nodes: a population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62:63–9. DOI: 10.1023/a:1006447825160.
17. Viale G., Zurrida S., Miorio E.G. et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer* 2005;103:492–500. DOI: 10.1002/cncr.20809.
18. Дергунова Ю.А., Родионов В.В., Кометова В.В. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические предикторы метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Злокачественные опухоли* 2019;(3):12–9. [Dergunova Y.A., Rodionov V.V., Kometova V.V. Clinical, morphological and molecular biological predictors of metastatic lesions of regional lymph nodes in patients with breast cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumors* 2019;(3):12–9. (In Russ.).] DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-12-19.
19. Hsieh T.C. and Wu J.M. Differential control of growth, cell cycle progression, and gene expression in human estrogen receptor positive MCF-7 breast cancer cells by extracts derived from polysaccharopeptide I'm-Yunity and Danshen and their combination. *Int J Oncol* 2006;29:1215–22.
20. De Backer O., Arnould T., Poumay Y. and Michiels C. *TMEM45A* is essential for hypoxia-induced chemoresistance in breast and liver cancer cells. *BMC Cancer* 2012;12:391. DOI: 10.1186/1471-2407-12-391.
21. Zhuo W., Zhang L., Wang Y. et al. Cyclin D1 G870A polymorphism is a risk factor for esophageal cancer among Asians. *Cancer Invest* 2012;30(9):630–6. DOI: 10.3109/07357907.2012.726385.
22. Mylona E., Tzelepis K., Theohari I. et al. Cyclin D1 in invasive breast carcinoma: favourable prognostic significance in unselected patients and within subgroups with an aggressive phenotype. *Histopathology* 2013(62):472–80. DOI: 10.1111/his.12013.
23. Li Z., Cui J., Yu Q. et al. Evaluation of CCND1 amplification and Cyclin D1 expression: diffuse and strong staining of Cyclin D1 could have same predictive roles as CCND1 amplification in ER positive breast cancers. *Am. J Transl Res* 2016;(8):142–53.
24. Ahlin C., Lundgren C., Embretse'n-Varro E. et al. High expression of cyclin D1 is associated to high proliferation rate and increased risk of mortality in women with ER-positive but not ER-negative breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2017;164:667–78. DOI: 10.1007/s10549-017-4294-5.
25. Sasahira T., Kirita T., Kurihara M. et al. *MIA*-dependent angiogenesis and lymphangiogenesis are closely associated with progression, nodal metastasis and poor prognosis in tongue squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2010(46):2285–94. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.04.027.
26. Sasahira T., Kirita T., Nishiguchi Y. et al. A comprehensive expression analysis of the *MIA* gene family in malignancies: *MIA* gene family members are novel, useful markers of esophageal, lung, and cervical squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2016;24(7):31137–52. DOI: 10.18632/oncotarget.9082.
27. Gu Q.H., Li D., Xie Z.H., Shen Q.B. The clinical significance of *MIA* gene in tumorigenesis of lung cancer. *Neoplasma* 2020;67(3):660–7. DOI: 10.4149/neo\_2020\_190511N422.

28. Bevilacqua J.L., Kattan M.W., Fey J.V. et al. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3670–9. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.8013.
29. Klar M., Foeldi M., Markert S. et al. Good prediction of the likelihood for sentinel lymph node metastasis by using the MSKCC nomogram in a German breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1136–42. DOI: 10.1245/s10434-009-0399-3.
30. Qiu P., Liu J., Wang Y. et al. Risk factors for sentinel lymph node metastasis and validation study of the MSKCC nomogram in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(11):1002–7. DOI: 10.1093/jjco/hys150.
31. Родионов В.В., Панченко С.В., Идрисова С.Р. и др. Номограмма для прогнозирования вероятности метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии* 2015;61(3):435–8. [Rodionov V.V., Panchenko S.V., Idrisova S.R. et al. Nomogram for predicting the regional lymph nodes metastases in breast cancer patients. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2015;61(3):435–8. (In Russ.)].
32. Родионов В.В., Кометова В.В., Идрисова С.Р. и др. Отечественная номограмма для оценки риска метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Акушерство и гинекология* 2020;(2):76–81. [Rodionov V.V., Kometova V.V., Idrisova S.R. et al. Native nomogram for assessing the risk of regional lymph nodes metastases in breast cancer patients. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics & Gynecology* 2020;(2):76–81. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2020.2.76-81.

**Вклад авторов**

В.В. Родионов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
 О.В. Бурменская, В.В. Кометова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
 Д.Ю. Трофимов: анализ полученных данных;  
 М.В. Родионова: написание текста рукописи;  
 Л.А. Ашрафян: редактирование рукописи.

**Authors' contributions**

V.V. Rodionov: development of research design, analysis of the data obtained, writing the article;  
 O.V. Burmenskaya, V.V. Kometova: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained;  
 D.Yu. Trofimov: analysis of the data obtained;  
 M.V. Rodionova: writing the article;  
 L.A. Ashrafyan: editing the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

В.В. Родионов / V.V. Rodionov: <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>  
 О.В. Бурменская / O.V. Burmenskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2842-3980>  
 Д.Ю. Трофимов / D.Yu. Trofimov: <https://orcid.org/0000-0002-1569-8486>  
 В.В. Кометова / V.V. Kometova: <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>  
 М.В. Родионова / M.V. Rodionova: <https://orcid.org/0000-0002-0658-1454>  
 Л.А. Ашрафян / L.A. Ashrafyan: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>

**Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

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

**Финансирование**

Работа выполнена в рамках государственного задания «Персонификация хирургического лечения больных раком молочной железы с использованием математической модели оценки индивидуального риска регионарного метастазирования» (номер государственного учета НИОКТР АААА-А18-118053190016-7 от 31.05.2018).

**Financing**

The work was performed within the framework of the state assignment “Personification of surgical treatment of patients with breast cancer using a mathematical model for assessing the individual risk of regional metastasis” (state registration number NIOKTR АААА-А18-118053190016-7 dated 31.05.2018).

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 9 от 22.11.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 9 dated 22.11.2018). All patients signed informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 26.06.2021. **Принята к публикации:** 19.07.2021.

**Article submitted:** 26.06.2021. **Accepted for publication:** 19.07.2021.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-37-43



# Использование статистического метода псевдорандомизации в сравнительной оценке диагностической эффективности методов медицинской визуализации на примере магнитно-резонансной томографии и контрастно-усиленного ультразвукового исследования

Е.А. Бусько<sup>1,2</sup>, А.Б. Гончарова<sup>1</sup>, Д.А. Бучина<sup>1</sup>, А.С. Натопкина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

**Контакты:** Екатерина Александровна Бусько [katrn@mail.ru](mailto:katrn@mail.ru)

**Цель исследования** – сравнение диагностической эффективности контрастно-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в первичной диагностике рака молочной железы методом псевдорандомизации.

**Материалы и методы.** С 2017 по 2018 г. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России были обследованы 176 женщин с различными заболеваниями молочных желез с помощью МРТ, которая проводилась на аппаратах Magnetom Aera (Siemens) и Signa Excite HD (GE) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т и специальной поверхностной катушкой breast coil. С 2018 по 2019 г. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России были обследованы 277 женщин с различными патологиями молочных желез при помощи широкого спектра ультразвуковых технологий, включающих эластографию и контрастное усиление (2,5 мл Соновью), выполненные на ультразвуковом сканере Hitachi Hi Vision Ascendus с помощью линейного датчика с диапазоном частот 5–13 МГц. При подозрении на злокачественный процесс пациенткам выполнялась трепанобиопсия с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями, а при определении признаков доброкачественности – пункция с последующим цитологическим исследованием. Результаты МРТ и мультипараметрического ультразвукового исследования, гистологического и цитологического заключения вносились в базу данных. В настоящей работе рассматривается единая база, содержащая 453 диагностические записи: 277 получены с помощью метода КУУЗИ, 176 – с помощью метода МРТ. Для решения поставленной задачи был использован алгоритм PSM: построение модели, расчет условных вероятностей, балансировка, проверка качества баланса, оценка эффективности. Основные и вспомогательные характеристики методов МРТ и КУУЗИ до и после подбора пар приведены в работе.

**Выводы.** Предложенный алгоритм реализован на языке R. По результатам работы программы видно, что оба метода диагностики показали отличные результаты, 95 % доверительные интервалы практически полностью перекрываются, из чего следует предварительный вывод о том, что данные методы являются эквивалентными по эффективности в первичной диагностике рака молочной железы.

**Ключевые слова:** псевдорандомизация, контрастно-усиленное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, молочная железа, рак молочной железы, онкология

**Для цитирования:** Бусько Е.А., Гончарова А.Б., Бучина Д.А., Натопкина А.С. Использование статистического метода псевдорандомизации в сравнительной оценке диагностической эффективности методов медицинской визуализации на примере магнитно-резонансной томографии и контрастно-усиленного ультразвукового исследования. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):37–43. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-37-43.

## Comparative assessment of the diagnostic efficiency of medical imaging methods, as exemplified by magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound examination, based on propensity score matching

E.A. Busko<sup>1,2</sup>, A.B. Goncharova<sup>1</sup>, D.A. Buchina<sup>1</sup>, A.S. Natopkina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Settlement Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

<sup>3</sup>I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

**Contacts:** Ekaterina Aleksandrovna Busko [katrn@mail.ru](mailto:katrn@mail.ru)

**Objective:** comparative assessment of the diagnostic efficiency of magnetic resonance imaging (MRI) and contrast-enhanced ultrasound examination in the primary diagnosis of breast cancer based on propensity score matching.

**Materials and methods.** From 2017 to 2018 on the basis of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov 176 women with various complaints of breast diseases were examined using MRI, which was carried out on a Magnetom Aera (Siemens) and Signa Excite HD (GE) apparatus with a magnetic field strength of 1.5 T and special surface breast coil. From 2018 to 2019 on the basis of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov 277 women with various complaints of breast diseases were examined using multiparametric ultrasonography (US) consisting of gray-scale US, color Doppler US, strain US, and contrast enhanced US, performed on a Hitachi Hi Vision Ascendus ultrasound scanner using a linear transducer in the frequency range 5–13 MHz. To verify the lesions, the patients underwent histological or cytological examination. The results of ultrasound examination, histological and cytological conclusions were entered into the database containing 453 diagnostic records: 277 were obtained using the multiparametric US and 176 – using the MRI method. To solve the problem, the propensity score matching algorithm was used: building a model, calculating conditional probabilities, balancing, checking the balance quality, evaluating efficiency. The main and auxiliary characteristics of the methods of MRI and contrast-enhanced ultrasound before and after the selection of pairs are given in the work.

**Conclusion.** The proposed algorithm is implemented in the R language. The results of the program are that both diagnostic methods showed excellent results, 95 % confidence intervals almost completely overlap, from which a preliminary conclusion should be made that these methods are equivalent in efficiency in the primary diagnosis of breast cancer.

**Key words:** propensity score matching, contrast-enhanced ultrasound, strain elastography, magnetic resonance imaging, breast lesions, breast cancer, oncology

**For citation:** Busko E.A., Goncharova A.B., Buchina D.A., Natopkina A.S. Comparative assessment of the diagnostic efficiency of medical imaging methods, as exemplified by magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound examination, based on propensity score matching. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(3):37–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-37-43.

### Введение

Основой всех медицинских исследований является статистический анализ данных. Медицинская статистика дает возможность врачу обосновать ту или иную тактику лечения или необходимость использования диагностического метода. Для проведения сравнительного анализа эффективности различных методов лучевой диагностики необходимо их одновременное выполнение, что не всегда является безопасным и целесообразным для пациента. Однако если проводить сравнение эффективности методов на разных группах пациентов, на изучаемый исход могут влиять различные вмешивающиеся факторы (конфаундеры), что затрудняет проведение анализа. Данная проблема имеет решение – применение статистического метода псевдорандомизации (propensity score matching, PSM), который используется для устранения систематических различий сравниваемых групп. Впервые понятие PSM

было введено Рубином и Розенбаумом в 1983 г. [1, 2]. Однако широкое распространение метод получил лишь после 2000 г. [3–5] и в данный момент наиболее успешно используется в области доказательной медицины, оперирующей результатами клинических исследований [6, 7].

Метод псевдорандомизации – это статистический метод, позволяющий определить идентичных пациентов из 2 разных групп и оценить влияние возможных действующих факторов. При использовании метода рассчитывается вероятность попадания каждого наблюдения в основную или контрольную группу с учетом набора его характеристик [8, 9]. Благодаря полученным вероятностям можно подобрать группы сопоставления таким образом, чтобы значения соответствия по переменным были сбалансированы между ними [10, 11]. За счет этого компенсируется неравномерное распределение характеристик, присущее

обсервационным исследованиям, и учитывается возможная ошибка при оценке различий между группами [6, 12].

В настоящее время для PSM не существует общепринятых рекомендаций по выбору модели, также открытым остается вопрос о количестве и природе включаемых в модель характеристик, методах балансировки и расчета воздействия, что подтверждает необходимость более детальной проработки метода проведения PSM для медицинских исследований [6].

Перспективным направлением применения PSM является сравнение диагностической эффективности различных методов медицинской визуализации [7]. Изучение возможностей нового диагностического метода диктует необходимость сравнения его с эталонным, общепринятым методом с уже доказанной высокой эффективностью [1, 13, 14].

В современной онкомаммологии для оценки васкуляризации различных заболеваний молочной железы используются диагностические методы с контрастным усилением. Согласно данным литературы и мировому клиническому опыту, магнитно-резонансная томография (МРТ) является высокочувствительным методом диагностики новообразований и используется как «золотой стандарт» диагностики. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) — относительно новая технология, с пока еще не изученной эффективностью в диагностике рака молочной железы (РМЖ), которая, как и МРТ, позволяет оценивать васкуляризацию патологического изменения. Изучение возможностей нового метода КУУЗИ и определение перспектив его применения в диагностике РМЖ требуют не только определения его диагностической эффективности, но и сравнения с эталонным и общепризнанным методом МРТ. Проверка гипотезы об эквивалентной эффективности КУУЗИ и МРТ в диагностике РМЖ может быть осуществлена с помощью обследования пациенток 2 методами в течение одного короткого промежутка времени, например в течение 1 дня. Однако, учитывая значительную стоимость проведения 2 процедур диагностики и временные затраты, проведение 2 исследований у 1 пациента для оценки одного и того же патологического процесса в рамках рутинной диагностической деятельности нецелесообразно.

**Целью исследования** является сравнение диагностической эффективности КУУЗИ и МРТ в первичной диагностике РМЖ методом псевдорандомизации.

### Материалы и методы

С 2017 по 2018 г. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России были обследованы 176 женщин с различными заболеваниями молочных желез с помощью МРТ, которая проводилась на аппаратах Magnetom Aera (Siemens) и Signa Excite HD

(GE) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т и специальной поверхностной катушкой breast coil. Все результаты заносились в базу данных. Общая характеристика пациенток, входящих в выборку, приведена в табл. 1.

**Таблица 1.** Общая характеристика пациенток, входящих в выборку магнитно-резонансной томографии

**Table 1.** General characteristics of patients included in the sample magnetic resonance imaging

| Показатель<br>Parameter                                                  | Минимальные и непальпируемые образования (<15 мм)<br>Minimal and non-palpable lesions (<15 mm) | Пальпируемые образования (>15 мм)<br>Palpable lesions (>15 mm) | Всего<br>Total |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------|
| Число пациенток, <i>n</i> (%)<br>Number of patients, <i>n</i> (%)        | 176 (100)                                                                                      | 0                                                              | 176 (100)      |
| Средний возраст, лет<br>Average age, years                               | 47,8 ± 11,0                                                                                    | 0                                                              | 47,8 ± 11,0    |
| Репродуктивный период, <i>n</i> (%)<br>Reproductive period, <i>n</i> (%) | 102 (57,95)                                                                                    | 0                                                              | 102 (57,95)    |
| Менопауза, <i>n</i> (%)<br>Menopause, <i>n</i> (%)                       | 74 (42,05)                                                                                     | 0                                                              | 74 (42,05)     |

С 2018 по 2019 г. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России были обследованы 277 женщин с различными жалобами на заболевания молочных желез с помощью широкого спектра ультразвуковых технологий, включающих эластографию и контрастное усиление (2,5 мл Соновью), выполненные на ультразвуковом сканере Hitachi Hi Vision Ascendus с помощью линейного датчика в диапазоне частот 5–13 МГц. Общая характеристика пациенток, входящих в выборку, приведена в табл. 2.

Полученные показатели заносились в электронные базы данных, на основании которых получено 2 свидетельства о регистрации электронных ресурсов в ФГНУ «Институт научной и педагогической информации» Российской академии образования ОФЭРНИО [15, 16].

При подозрении на злокачественный процесс при МРТ (*n* = 62) и КУУЗИ (*n* = 76) выполнялась трепанобиопсия с последующим гистологическим и, при необходимости, иммунохимическим исследованием. При признаках доброкачественного заболевания по данным МРТ (*n* = 144) и КУУЗИ (*n* = 201) выполнялась пункция для исключения злокачественного процесса с последующим цитологическим исследованием. Для всех пациенток результаты МРТ, КУУЗИ,

гистологического и цитологического заключения вносились в базы данных [15, 16]. В настоящей работе рассматривается единая база, содержащая 453 диагностические записи: 277 получены с помощью метода КУУЗИ и 176 — с помощью метода МРТ [15, 16].

Таблица 2. Общая характеристика пациенток, входящих в выборку контрастно-усиленного ультразвукового исследования

Table 2. General characteristics of patients included in the sample contrast-enhanced ultrasound

| Показатель<br>Parameter                                    | Минимальные и непальпируемые образования (<15 мм)<br>Minimal and non-palpable lesions (<15 mm) | Пальпируемые образования (>15 мм)<br>Palpable lesions (>15 mm) | Всего<br>Total |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------|
| Число пациенток, n (%)<br>Number of patients, n (%)        | 181 (65,34)                                                                                    | 96 (34,66)                                                     | 277 (100)      |
| Средний возраст, лет<br>Average age, year                  | 44,4 ± 11,0                                                                                    | 41,5 ± 11,7                                                    | 43,6 ± 12,1    |
| Репродуктивный период, n (%)<br>Reproductive period, n (%) | 120 (66,30)                                                                                    | 69 (71,88)                                                     | 189 (68,23)    |
| Менопауза, n (%)<br>Menopause, n (%)                       | 61 (33,70)                                                                                     | 27 (28,12)                                                     | 88 (31,77)     |

## Результаты

Для решения поставленной задачи был описан алгоритм PSM.

**1. Построение модели.** На данном этапе был проведен отбор переменных, кодирующих характеристики, учитывая теоретические представления о связи этих характеристик как с фактором, так и с исходом исследования. В рамках поставленной задачи был проведен отбор следующих характеристик: возраст, менструальный статус, размер новообразования, классификация по BI-RADS, количество очагов, гистологическое заключение. Переменной фактора был принят тип метода диагностики, а переменной исхода — гистологическое заключение. Также нормирован каждый столбец со значениями характеристик по максимальному значению.

**2. Расчет условных вероятностей.** Для расчета условных вероятностей применялась логит-модель. Логистическая регрессия — это статистическая модель, которая позволяет предсказать вероятности принадлежности объекта к какому-либо классу по значениям множества характеристик. В качестве зависимой бинарной переменной брался факт принадлежности пациента к основной группе. В качестве независимых — характеристики, потенциально влияющие на исход.

**3. Балансировка.** Для решения поставленной задачи использовался метод подбора пар 1:1 при помощи поиска ближайшего соседа (nearest neighbor matching). Для каждого наблюдения из основной группы подбиралось наиболее близкое по значению вероятности наблюдение из контрольной группы (рис. 1). Для оценки вклада изучаемого фактора необходимо рассматривать пары, попадающие в зону перекреста значений вероятностей.

**4. Проверка качества баланса.** После подбора пар (134 наблюдения) проверялась согласованность групп по всем характеристикам. Для оценки согласия, помимо визуализации (рис. 2), применялась каппа Коэна (Cohen's kappa) [3].

Каппа Коэна = 0,767; 95 % доверительный интервал 0,656–0,878. Таким образом, наблюдается существенное согласие методов КУУЗИ и МРТ по выборке из 134 пациенток [3].

**5. Оценка эффективности.** Для оценки и сравнения эффективности методов КУУЗИ и МРТ проводился парный анализ на основании PMS и вычислялись основные и вспомогательные характеристики для каждого метода. Также строилась ROC-кривая [3].

В табл. 3, 4 представлены основные и вспомогательные характеристики методов КУУЗИ и МРТ до (277 наблюдений и 176 наблюдений соответственно)

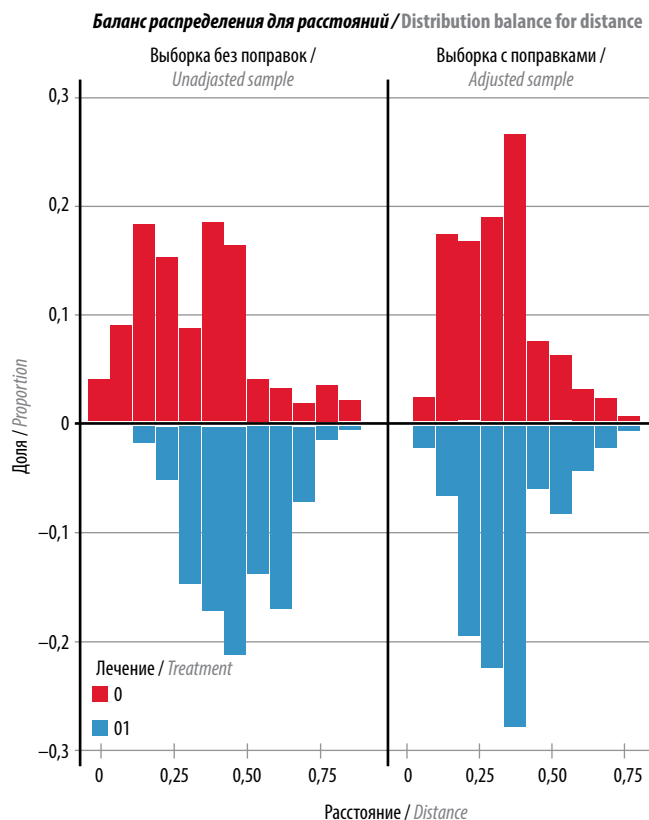


Рис. 1. Распределительный баланс между группами до и после подбора пар  
Fig. 1. Distributional balance between groups before and after pairing

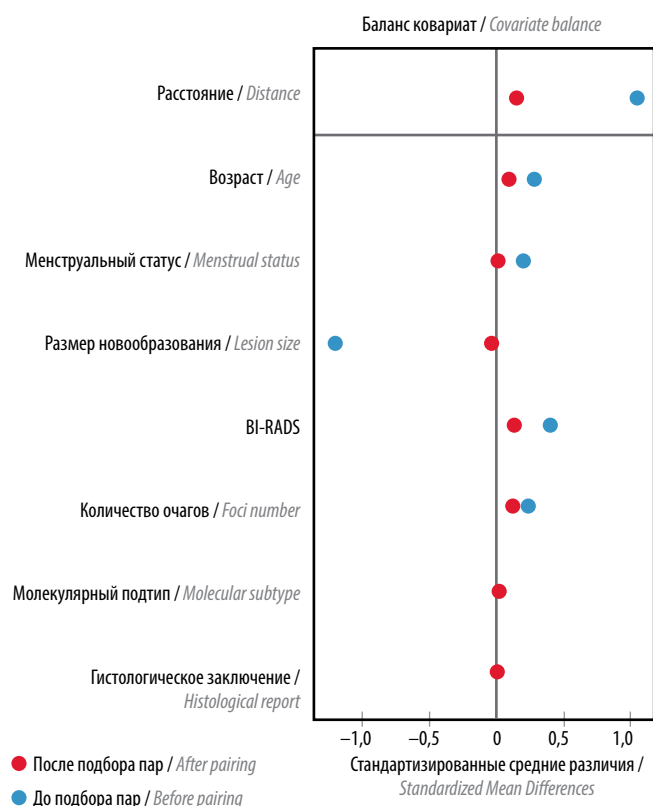


Рис. 2. График ковариантного баланса до и после подбора пар

Fig. 2. Covariant balance plot before and after pairing

и после подбора пар (134 наблюдения). На рис. 3 приведены ROC-кривые для методов КУУЗИ и МРТ после подбора пар.

Показатели площади под кривой (AUC) методов КУУЗИ и МРТ равны 0,93 и 0,91 соответственно,

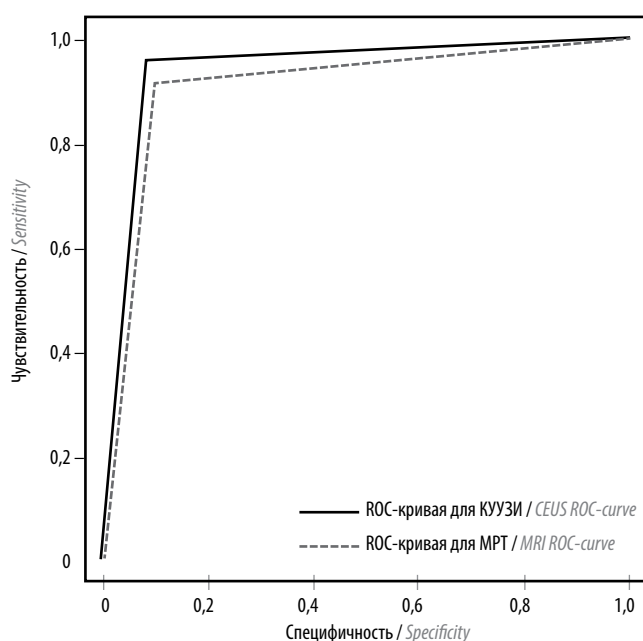


Рис. 3. ROC-кривые для методов контрастно-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ)

Fig. 3. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and magnetic resonance imaging (MRI) ROC-curves

что доказывает высокую эффективность обоих методов в диагностике РМЖ.

## Выводы

В статье рассмотрен метод псевдорандомизации и описан алгоритм, используемый для оценки эффективности 2 диагностических методов: нового —

Таблица 3. Основные и вспомогательные характеристики метода контрастно-усиленного ультразвукового исследования до и после подбора пар  
Table 3. General and additional characteristics of contrast-enhanced ultrasound before and after pairing

| Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование<br>Contrast-enhanced ultrasound   | До подбора пар<br>Before pairing |                                                         | После подбора пар<br>After pairing |                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                                                    | %                                | 95 % доверительный интервал<br>95 % confidence interval | %                                  | 95 % доверительный интервал<br>95 % confidence interval |
| Точность<br>Accuracy                                                               | 95,32                            | 92,14–97,49                                             | 93,28                              | 87,63–96,88                                             |
| Чувствительность<br>Sensitivity                                                    | 89,02                            | 80,18–94,86                                             | 87,04                              | 75,10–94,63                                             |
| Специфичность<br>Specificity                                                       | 97,96                            | 94,86–99,44                                             | 97,5                               | 91,26–99,70                                             |
| Прогностическая ценность<br>положительного результата<br>Positive predictive value | 94,81                            | 87,23–98,57                                             | 95,92                              | 86,02–99,50                                             |
| Прогностическая ценность<br>отрицательного результата<br>Negative predictive value | 95,52                            | 91,67–97,93                                             | 91,76                              | 83,77–96,62                                             |

Таблица 4. Основные и вспомогательные характеристики метода магнитно-резонансной томографии до и после подбора пар  
Table 4. General and additional characteristics of magnetic resonance imaging before and after pairing

| Магнитно-резонансная томография<br>Magnetic resonance imaging                   | До подбора пар<br>Before pairing |                                                         | После подбора пар<br>After pairing |                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                                                 | %                                | 95 % доверительный интервал<br>95 % confidence interval | %                                  | 95 % доверительный интервал<br>95 % confidence interval |
| Точность<br>Accuracy                                                            | 88,07                            | 82,34–92,46                                             | 91,05                              | 81,52–96,64                                             |
| Чувствительность<br>Sensitivity                                                 | 72,58                            | 59,77–83,15                                             | 84,91                              | 72,41–93,25                                             |
| Специфичность<br>Specificity                                                    | 96,49                            | 91,26–99,04                                             | 95,06                              | 87,84–98,64                                             |
| Прогностическая ценность положительного результата<br>Positive predictive value | 91,84                            | 80,40–97,73                                             | 91,84                              | 80,4–97,73                                              |
| Прогностическая ценность отрицательного результата<br>Negative predictive value | 86,61                            | 79,43–92,01                                             | 90,59                              | 82,29–95,58                                             |

КУУЗИ и эталонного – МРТ. Предложенный алгоритм реализован на языке R. По результатам работы программы видно, что оба метода диагностики показали отличные результаты, 95 % доверительные интервалы практически полностью перекрываются, из чего следует предварительный вывод о том, что данные методы являются эквивалентными по эффективности в диагностике РМЖ.

Использование статистического метода псевдорандомизации позволит расширить возможности медицинских исследований, так как не всегда целесообразно и безопасно для пациента проводить тестирование нового диагностического метода и выполнять эталонный метод одновременно. Псевдорандомизация позволяет проводить достоверное сравнение эффективности различных диагностических методов, выполненных в разных группах пациентов, путем устранения систематических различий.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бусько Е.А. Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением у пациенток с патологией молочной железы. Свидетельство о регистрации электронного ресурса № 2019621027 от 17.06.2019. [Busko E.A. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with breast pathology. Certificate of registration of an electronic resource No. 2019621027 dated 17.06.2019. (In Russ.)].
2. Москалев А.В., Гладких А.А., Алышевская А.А. Возможность использования метода подбора больных по индексу соответствия (PSM) для устранения систематической ошибки отбора в ретроспективных нейрохирургических исследованиях. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2018;82(1):52–8. [Moskalev A.V., Gladkikh A.A., Alyshevskaya A.A. Evidence-based medicine: opportunities of the propensity score matching (psm) method in eliminating selection bias in retrospective neurosurgical studies. Voprosy neyrokhirurgii im N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2018;82(1):52–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/neiro201882152-58.
3. D'Agostino R.B. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a nonrandomized control group. Stat Med 1998;17(19):2265–81. DOI: 10.1002/(sici)1097-0258(19981015)17:19<2265::aid-sim918>3.0.co;2-b.
4. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении. Наука и здравоохранение 2015;(4):5–17. [Grzhibovsky A.M., Ivanov S.V., Gorbatoval M.A. Case-control studies in health sciences. Nauka i zdavookhraneniye = Science and healthcare 2015;(4):5–17. (In Russ.)].
5. Красько О. Пособие по анализу медико-биологических данных (с примерами в R). Доступно по: [https://www.researchgate.net/publication/312126731\\_Posobie\\_po\\_analizu\\_mediko-biologiceskih\\_dannyh\\_s\\_primerami\\_v\\_R](https://www.researchgate.net/publication/312126731_Posobie_po_analizu_mediko-biologiceskih_dannyh_s_primerami_v_R). [Krasko O. Manual on the analysis of biomedical data (with examples in R). Available at: [https://www.researchgate.net/publication/312126731\\_Posobie\\_po\\_analizu\\_mediko-biologiceskih\\_dannyh\\_s\\_primerami\\_v\\_R](https://www.researchgate.net/publication/312126731_Posobie_po_analizu_mediko-biologiceskih_dannyh_s_primerami_v_R). (In Russ.)].
6. Cepeda M.S., Boston R., Farrar J.T. et al. Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders. Am J Epidemiol 2003;158(3):280–7. DOI: 10.1093/aje/kwg115.
7. Guo Sh.Y., Fraser M.W. Propensity Score Analysis: Statistical Methods and Applications, 2nd edn. USA: SAGE Publications, 2015. P. 448.
8. Austin P.C. Optimal caliper width for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. Pharm Stat 2011;10(2):150–61. DOI: 10.1002/pst.433.

9. Becker S.O., Ichino A. Estimation of average treatment effects based on propensity scores. *Stata J* 2002;2(4):358–77. DOI: 10.1177/1536867X0200200403.
10. Garrido M.M., Kelley A.S., Paris J. et al. Methods for constructing and assessing propensity scores. *Health Services Res* 2014;49(5):1701–20. DOI: 10.1111/1475-6773.12182.
11. Austin P.C. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Beh Res* 2011;46:399–424. DOI: 10.1080/00273171.2011.568786.
12. Patomo E., Grotta A., Bellocco R. et al. Propensity score methodology for confounding control in health care utilization databases. *Epidemiol Biostat Public Health* 2013;10(3):8940. DOI: 10.2427/8940.
13. Sturmer T., Joshi M., Glynn R.J. et al. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *J Clin Epidemiol* 2006;59(5):437–47. DOI: 10.1016/J.JCLINEPI.2005.07.004.
14. Бусько Е.А. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с применением соноэластографии и эхоконтрастирования у пациенток с образованиями молочной железы. Свидетельство о регистрации электронного ресурса № 2019620435 от 6.03.2019. [Busko E.A. Multiparametric ultrasound examination using sonoelastography and contrast-enhanced ultrasonography in patients with breast tumors. Certificate of registration of an electronic resource No. 2019620435 dated 6.03.2019. (In Russ.)].
15. Rosenbaum P.R., Rubin D.B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70(1):41–55. DOI: 10.1093/biomet/70.1.41.
16. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Использование псевдорандомизации (propensity score matching) для устранения систематических различий сравниваемых групп в обсервационных исследованиях с дихотомическим исходом. *Экология человека* 2016;(5):50–64. [Propensity score matching as a modern statistical method for bias control in observational studies with binary outcome. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology* 2016;(5):50–64. (In Russ.)]. DOI: 10.33396/1728-0869-2016-5-50-64.

#### Вклад авторов

Е.А. Бусько: вклад в концепцию и дизайн исследования с точки зрения медицины, проведение медицинских исследований, сбор медицинских данных, написание статьи, коррективировка статьи;

А.Б. Гончарова: вклад в концепцию и дизайн исследования с точки зрения математики, получение и анализ данных исследования, написание статьи, коррективировка статьи;

Д.А. Бучина: реализация алгоритма на языке R, анализ данных исследования, написание статьи, коррективировка статьи;

А.С. Натопкина: вклад в концепцию с точки зрения медицины, коррективировка статьи.

#### Authors' contributions

E.A. Busko: contribution to the concept and design of the study from a medical point of view, writing the article, correcting the article;

A.B. Goncharova: contribution to the concept and design of the study in terms of mathematics, obtaining and analyzing research data, writing the article, correcting an article;

D.A. Buchina: implementation of the algorithm in the R language, analysis of research data, writing the article, correcting the article;

A.S. Natopkina: contribution to the concept of the study from a medical point of view, correcting the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Бусько / E.A. Busko: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>

А.Б. Гончарова / A.B. Goncharova: <https://orcid.org/0000-0002-7980-1657>

Д.А. Бучина / D.A. Buchina: <https://orcid.org/0000-0002-4520-7668>

А.С. Натопкина / A.S. Natopkina: <https://orcid.org/0000-0002-7618-979X>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол заседания № 3 от 15.02.2018, протокол заседания № 4/224 от 09.12.2019). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Ministry of Health of Russia (protocol № 3 from 15.02.2018, and protocol № 4/224 от 09.12.2019). All patients signed written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 23.07.2021. Принята к публикации: 15.08.2021.

Article submitted: 23.07.2021. Accepted for publication: 15.08.2021.

# Использование аллоимплантата на основе твердой мозговой оболочки при реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы

Д.Ш. Джабраилова<sup>1</sup>, А.Д. Зикиряходжаев<sup>1, 2</sup>, Ф.Н. Усов<sup>1</sup>, М.В. Старкова<sup>1</sup>, Д.В. Багдасарова<sup>1</sup>, И.С. Дуадзе<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;  
<sup>2</sup>кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Джамиля Шринбековна Джабраилова [jamijabrailova17@gmail.com](mailto:jamijabrailova17@gmail.com)

Реконструктивно-пластические операции уже долгое время являются неотъемлемой частью реабилитации больных раком молочной железы. Большинство пациенток склоняются в пользу одномоментной реконструкции, так как данный вид хирургического вмешательства наиболее быстро приводит к эмоциональному и физическому восстановлению. Ввиду дефицита подкожно-жировой клетчатки в большом числе случаев, приводящего к развитию послеоперационных осложнений, современное состояние проблемы подразумевает выполнение одномоментной реконструкции после подкожной мастэктомии с субпекторальным расположением эндопротеза и укреплением нижнего склона реконструируемой молочной железы различными материалами. На сегодняшний день не существует «золотого стандарта» в выборе материала для надежного укрытия нижнего полюса эндопротеза. Перспективным материалом для вспомогательной реконструкции молочных желез является ацеллюлярный аллотрансплантат твердой мозговой оболочки. Исследования показателей биоинтеграции, совместимости, инертности, реактивности, социально-экономических аспектов применения бесклеточного аллотрансплантата на основе твердой мозговой оболочки позволили определить целесообразность использования данного материала в современной реконструктивно-пластической хирургии.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, реконструкция молочной железы, аллотрансплантат твердой мозговой оболочки, лиофилизированная твердая мозговая оболочка, ацеллюлярный дермальный матрикс, сетчатый имплантат, мастэктомия

**Для цитирования:** Тарасова А.В., Ганина К.А., Мешкова М.А. и др. Современные возможности применения иммунотерапии в лечении РШМ. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):44–50. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-44-50.

## Autologous dura mater grafts in reconstructive surgeries for breast cancer patients

D.Sh. Dzhabrailova<sup>1</sup>, A.D. Zikiryakhodzhayev<sup>1, 2</sup>, F.N. Usov<sup>1</sup>, M.V. Starkova<sup>1</sup>, D.V. Bagdasarova<sup>1</sup>, I.S. Duadze<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia;

<sup>2</sup>Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

**Contacts:** Dzhamilya Shrinbekovna Dzhabrailova [jamijabrailova17@gmail.com](mailto:jamijabrailova17@gmail.com)

Reconstructive surgeries have long been considered as an essential part of rehabilitation of breast cancer patients. The majority of patients tend to choose one-stage reconstruction, because this type of surgery ensures rapid emotional and physical recovery. Due to the lack of subcutaneous fat in a substantial proportion of cases, which leads to postoperative complications, the most common surgical tactics now is simultaneous reconstruction after subcutaneous mastectomy

with subpectoral implant location and strengthening of the lower breast slope using different materials. So far, there has been no gold standard material for secure covering of the lower pole of the implant. Autologous acellular dura mater grafts are a promising material for breast reconstruction. Studies evaluating biointegration, compatibility, inertness, reactivity, and cost effectiveness of autologous acellular dura mater grafts have determined feasibility of using these grafts in reconstructive surgeries.

**Key words:** breast cancer, breast reconstruction, autologous dura mater graft, lyophilized dura mater, acellular dermal matrix, mesh implant, mastectomy

**For citation:** Dzhabrailova D.Sh., Zikiryakhodzhayev A.D., Usov F.N. et al. Autologous dura mater grafts in reconstructive surgeries for breast cancer patients. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(3):44–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-44-50.

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкопатологией среди женского населения. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства по изучению рака, в 2018 г. в мире зарегистрировано более 2 млн новых случаев (11,6 %) и более 600 тыс. летальных исходов (6,6 %) [1].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации РМЖ также занимает 1-е место. Всего за прошедший год РМЖ выявлен более чем у 70 тыс. женщин. Данный показатель неуклонно растет с 2009 г. Статистическое увеличение уровня заболеваемости РМЖ во многом связано с улучшением диагностики и раннего выявления. Показатель удельного веса РМЖ, выявленного на стадиях I–III, в 2019 г. составил 92 % [2].

Методом выбора хирургического лечения больных РМЖ по-прежнему остается радикальная мастэктомия, которая является калечащим вмешательством и влечет за собой не только физическую, но и психологическую травму пациентки. Это приводит к необходимости проведения реконструктивно-пластических операций, которые значительно улучшают качество жизни больных. В связи с возможностью выполнения реконструктивно-пластических операций в настоящее время большинство пациенток склоняются в пользу одномоментной реконструкции, поскольку такой вид хирургического вмешательства позволяет наиболее быстро достичь эмоционального и физического восстановления.

Подкожная мастэктомия — один из приоритетных методов выбора при реконструктивно-пластических операциях, который позволяет сохранить основные анатомические структуры молочной железы, в связи с чем эстетический вид, полученный после операции, является удовлетворительным для пациентки. При этом статистически достоверной разницы в показателях риска развития рецидива в сравнении с радикальной мастэктомией не выявлено [3].

Данные последних публикаций свидетельствуют о высокой эффективности подкожной мастэктомии при ее правильном выполнении в комбинации с послеоперационной лучевой терапией, что позволяет рассматривать данную методику хирургического лече-

ния больных РМЖ как метод выбора при комбинированном лечении [4].

Основным неприятным осложнением, которое возникает вследствие выполнения подкожной мастэктомии, является протрузия имплантата, что связано с недостаточностью покровных тканей.

Ввиду дефицита подкожно-жировой клетчатки в большом числе случаев, приводящего к развитию послеоперационных осложнений, современное состояние проблемы подразумевает выполнение одномоментной реконструкции после подкожной мастэктомии с субпекторальным расположением эндопротеза и укрытием нижнего склона реконструируемой молочной железы синтетическими сетчатыми или биологическими имплантатами (ацеллюлярные дермальные матрицы, АДМ) либо аутологичными лоскутами [5]. Большая грудная мышца, также как и дополнительные материалы, ограничивает силиконовый эндопротез от покровных тканей, что снижает частоту развития протрузии и инцидентность капсулярных контрактур. К недостаткам этого метода можно отнести усиление послеоперационного болевого синдрома, связанного с частичным отсечением большой грудной мышцы [6], и анимационную деформацию [7].

В мире существует большое количество материалов, используемых для укрепления нижнего склона реконструируемой молочной железы. Каждый имеет свои достоинства и недостатки, связанные как с финансовыми характеристиками материала, так и с биоинтегративными и иммуноинертными свойствами. На сегодняшний день не существует «золотого стандарта» в выборе материала для дополнительной фиксации эндопротеза в реципиентном ложе. Доступность, инертность, пластичность и прочность являются наиболее актуальными факторами в выборе вспомогательного материала для реконструкции молочных желез после мастэктомии.

Высокую популярность в качестве матрикса для фиксации имплантата в ложе молочной железы получили АДМ. Благодаря биоинертности и биоинтегративным свойствам АДМ часто используют в качестве вспомогательного материала для укрытия имплантата в реконструктивной хирургии молочных желез.

Клиническое применение АДМ впервые упоминается при лечении ожогов в 1995 г. [8]. Впоследствии АДМ нашли применение в реконструктивной и пластической хирургии. Также описывается использование АДМ при герниопластике, ринопластике, увеличении объема мягких тканей лица, аугментации губ [9–13].

В реконструкции молочной железы АДМ впервые использовал А. Salzberg в 2001 г. [14]. С тех пор АДМ можно назвать краеугольным камнем в одномоментной реконструкции молочной железы.

В настоящее время в мире существует большой выбор АДМ, используемых для реконструкции молочной железы. К наиболее часто применяемым АДМ относят человеческий, свиной, а также матрикс из дермы крупного рогатого скота.

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован только АДМ животного происхождения на основе свиного коллагена, а именно Permacol (Covidien, США), который чаще всего используется в реконструкции молочной железы.

**Возможность применения трансплантатов на основе твердой мозговой оболочки в реконструктивной хирургии.** Перспективным материалом для создания бесклеточных матриксов с высокими показателями биосовместимости и биоинтеграции является ацеллюлярный аллотрансплантат твердой мозговой оболочки (ТМО). Исследования показателей биоинтеграции, совместимости, инертности, реактивности, социально-экономических аспектов применения бесклеточного аллотрансплантата на основе ТМО позволили определить целесообразность использования данного материала в современной реконструктивно-пластической хирургии.

Твердая мозговая оболочка — плотное соединительнотканное образование, имеющее уникальное строение. В 2011 г. М. Protasoni и соавт. провели крупное лабораторное исследование, направленное на описание микроскопических структурных особенностей коллагеновых волокон как основного компонента архитектуры ТМО [15]. Долгое время структура ТМО описывалась 2 различными способами. Нейрохирурги рассматривают ее строение из 2 слоев коллагеновых волокон, тогда как анатомы различают 3 различных слоя [16, 17]. Данное исследование ТМО М. Protasoni и соавт. позволило выделить 5 различных слоев: слой, выстилающий краниальную кость, наружный средний слой, сосудистый, внутренний средний и слой, обращенный к арахноидальной оболочке. Коллагеновая составляющая первого слоя подразделяется еще на два. Верхний компонент характеризуется тонкой сетью одиночных неструктурированных коллагеновых волокон, нижний компонент формируется из коллагеновых волокон, организованных в большие пучки, параллельные друг другу, и имеющих немного схожую ориентацию положения. Второй слой, также называемый фиброзной оболочкой, состоит из коллагеновых во-

локон, которые расположены в одном направлении. Также между этими пучками при еще большем увеличении можно заметить «коллагеновые мостики». Третий, сосудистый слой насыщен отверстиями, представляющими собой сосудистые каналы, стенки которых состоят из коллагеновых фибрилл с «вихреподобным» расположением, составляющих стену. Между ними видны дезорганизованные волокна коллагена и тонкие чередующиеся отдельные волокна, составляющие внесосудистый интерстициальный компонент. Внутренний средний слой включает в себя коллагеновые волокна, организованные в пучки, поперечно ориентированные по отношению к поверхностям в верхних слоях. Эти пучки располагаются параллельно друг другу. Наконец, пятый, арахноидный слой находится в прямом контакте с дуральными нейроэпителиальными клетками, где при высоком увеличении наблюдаются «оборванные» пучки коллагена с извилистой формой, образующие коллагеновые структуры без какой-либо постоянной ориентации.

Коллагеновые волокна обеспечивают ТМО все ее механические свойства и составляют основу ее многочисленных характеристик. Это исследование основано на структурных особенностях ТМО, подчеркивая ее внутреннюю коллагеновую структуру. Знание трехмерного расположения ее коллагеновых волокон вдоль всех слоев может быть полезным при оценке аллотрансплантатов ТМО и при создании новых аллотрансплантатов.

Известен способ изготовления биотрансплантатов ТМО в Российской Федерации, который характеризуется отсутствием токсичности и патологичной реактивности со стороны реципиентного организма (патент № 2506955, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2014 г.). Получение ТМО от трупов проводят на основании Федерального закона Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федерального закона Российской Федерации от 22.12.1992 № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека».

Детальное изучение свойств ТМО позволило значительно развивать биоинженерные возможности применения данного материала, который по многим параметрам способен механически имитировать интактную ткань.

J. Zwierner и соавт. в 2019 г. оценили свойства на растяжение 18 бесклеточных образцов ТМО человека и сравнили их со значениями 18 соответствующих нативных аналогов тех же доноров. Авторы использовали высоко стандартизированный подход к тестированию материалов с корреляцией сопряженных измерений. Параметры растяжения бесклеточной ТМО, по данным авторов, лишь незначительно отличаются от естественного состояния. Децеллюляризация не оказала существенного влияния на биомеханику ТМО.

По данным авторов, более низкие значения модуля упругости (36 МПа против 74 МПа,  $p < 0,01$ ) и предела прочности при растяжении (4 МПа против 7 МПа,  $p = 0,05$ ) бесклеточной ТМО по сравнению с нативными аналогами были следствием набухания ткани, связанного с процедурой децеллюляризации. Коллагены и протеоглики оставались нетронутыми в бесклеточном состоянии, тогда как гликозаминогликаны, по-видимому, истощались. Фибронектин и эластические волокна подвергались удалению клеток. Авторы сделали вывод о том, что сама децеллюляризованная ТМО является оптимальным материалом с физико-химическими свойствами, подходящими для реконструктивной хирургии, в частности для закрытия дефектов, без необходимости дополнительного клеточного заселения бесклеточного матрикса [18].

Таким образом, применение трансплантатов на основе ТМО оправданно с точки зрения биомеханических аспектов данного материала. Инертность ТМО значительно возрастает при проведении децеллюляризации, а биосовместимость бесклеточных коллагеновых матриксов всегда остается на высоком уровне. История применения ТМО в реконструктивной хирургии ограничена, а сведения о применении данного метода в реконструктивной хирургии молочных желез вообще отсутствуют.

В мировой литературе имеются данные о применении лиофилизированных ТМО в нейрохирургии — для замещения дефектов собственной ТМО пациента на аутологичные трансплантаты, в абдоминальной хирургии — для укрепления передней брюшной стенки при герниопластике, в онкоурологии, в аурикулярной хирургии, в хирургии глаза [19–23].

В 2004 г. А. Koziak и соавт. опубликовали работу, в которой проанализировали результаты после реконструкции стенки мочеочечника с использованием аллотрансплантата ТМО, выполненной 8 пациентам. Во всех случаях операция была завершена без осложнений. Контрольная экскреторная урография показала отсутствие обструкции в оперированном сегменте мочеочечника. Длительное наблюдение от 12 мес до 18 лет (в среднем 8,75 года) не выявило признаков ухудшения почечной функции, а также обструкции мочеочечника у всех пациентов [24].

А. Kelami и соавт. в 1970 г. описали клинический случай применения лиофилизированной ТМО у больного раком мочевого пузыря в возрасте 72 лет. После хирургического лечения дефект стенки был замещен лиофилизированной ТМО размером 6 × 8 см. Сразу после операции объем мочевого пузыря составлял 150 см<sup>3</sup>. Через 4 нед после операции объем мочевого пузыря восстановился до предоперационного объема 300 см<sup>3</sup>. Цистоскопия выявила полностью эпителизованную левую боковую стенку мочевого пузыря [25].

В 1971 г. вышла статья А. Kelami, в которой было опубликовано 7 успешных клинических случаев по замещению стенки мочевого пузыря у онкологических больных аллоимплантатом на основе лиофилизированной ТМО. Период наблюдения за пациентами составил около года. За это время отмечалось увеличение удержания объема мочи до предоперационных значений, а также герметичность стенок на цистограммах [26].

Также имеются работы по применению аллоимплантатов на основе ТМО при лечении болезни Пейрони. В 1988 г. в клинике г. Оттава 17 пациентам в возрасте от 39 до 72 лет, страдающим болезнью Пейрони, была проведена замена части белочной оболочки полового члена в месте его искривления на материал лиофилизированной ТМО. Однако авторы не отметили значительных преимуществ в сравнении с другими методами хирургического лечения [27].

В мировой литературе отсутствуют сведения об использовании аллоимплантата на основе ТМО в реконструктивной хирургии у больных раком молочной железы, в связи с чем данный вопрос является актуальным для исследования. Использование синтетических сетчатых имплантатов и биологических имплантатов не исключает возможности развития ранних и поздних послеоперационных осложнений при выполнении подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом, что позволяет внедрять в практику новую методику.

В России применение аллогенных трансплантатов на основе ТМО сохраняет актуальность в нейрохирургии, абдоминальной, гинекологической, пластической и реконструктивной хирургии. Активное применение аллогенных трансплантатов на основе ТМО человека получили в качестве материала для герниопластики [28].

В эксперименте авторы НИИ СП им. Н.В. Склифосовского провели сравнительный анализ различных материалов, использовавшихся в качестве антиадгезивного покрытия для полипропиленовой сетки, которую фиксировали на париетальную поверхность брюшины. Данное исследование было направлено на поиск оптимального материала для внутрибрюшинной фиксации при лапароскопической герниопластике. Применение аллогенной ТМО показало высокую прочность и биоинтеграцию с соединительной тканью реципиентного организма, отсутствие воспалительного и спаечного процессов, тем самым характеризуя данный материал как подходящий для применения в клинической практике [29].

В гинекологии данный материал может применяться для коррекции десценции тазового дна. В исследовании Л.В. Лузиной и соавт. 38 пациенткам проведено хирургическое лечение тазовой десценции. Во всех случаях не было отмечено послеоперационных осложнений, дизурических явлений, рецидивов. Авторы

указывают на отсутствие преимуществ в применении синтетических имплантатов и отдают предпочтение использованию ТМО в коррекции пролапса гениталий [30]. Исследователем также разработаны показания к хирургической коррекции тазовой десценции с помощью аллогенной ТМО. Простота в использовании и доступность аллотрансплантата на основе ТМО определяют широкую сферу применения данного материала в гинекологической практике [31].

В пластической хирургии аллотрансплантаты на основе ТМО получают определенную долю внимания хирургов ввиду доступности, высоких биоинтегративных свойств и пластичности материала. И.Л. Ишмаметьев и соавт. в 2010 г. описали методику устранения деформаций и неровностей в области спинки носа с помощью аллотрансплантата на основе ТМО. Авторы рекомендуют использование аллотрансплантата на основе ТМО ввиду его эластичности, хороших механических свойств, активной биоинтеграции, гибкости, пластичности, легкого моделирования, достаточной плотности и легкой фиксации на подготовленном ложе. По данным исследования, ТМО может применяться в качестве профилактики послеоперационных осложнений, связанных с нарушением контуров спинки носа [32].

Экспериментальную оценку физико-химических свойств и реакции макроорганизма на трансплантацию аллогенной ТМО в эксперименте провела группа авторов из ГУЗ «Республиканская офтальмологическая клиническая больница МЗ УР» в 2013 г. Исследователи провели сравнительную оценку аллогенной ТМО и аллоамниона на 7, 30 и 60-й дни эксперимента. Принимая во внимание скорость резорбции, авторы рекомендуют применение аллотрансплантатов в эстетической хирургии различных локализаций [33].

В настоящее время существуют новые методы безопасной подготовки аллотрансплантата на основе ТМО, которые способствуют популяризации данного материала в качестве вспомогательного материала в реконструктивной хирургии.

В офтальмологии данный метод предложен для лечения последствий постлучевых некрозов склеры. С.В. Саакян и соавт. в 2017 г. выполнили 3 больным склеропластику с использованием аллотрансплантата на основе ТМО. Авторы указывают на эффективность применения данной методики, отсутствие послеопе-

рационных осложнений при сроке наблюдения до 3 лет. Однако при использовании синтетических материалов в лечении постлучевых некрозов склеры в данном исследовании отмечены осложнения в виде лизиса трансплантата и развития воспаления. Авторы оценивают ТМО как подходящий и доступный материал для применения в офтальмологической практике [34].

Хирургическим коллективом под руководством А.Г. Яшук из ГОУ ВПО «Башкирский ГМУ» г. Уфы был предложен высокоэффективный способ хирургического лечения цистоцеле, уретероцеле, энтероцеле, ректоцеле при десценции тазового дна с применением аллогенной ТМО. Авторы утверждают, что метод кольпоперинеолеваторопластики с использованием ТМО может применяться у пациентов любого возраста с атрофическими и дистрофическими изменениями тканей, неспецифическими признаками дисплазии соединительной ткани, с выделенными генотипами локуса FLU—/— VNTR\*2\*2 гена коллагена 3-го типа, аллелью VDR\*F и генотипом VDR\*F\*F гена рецептора витамина D. По данным исследования, применение аллогенной ТМО при кольпоперинеолеваторопластике является достойной альтернативой синтетическим нерассасывающимся материалам [35].

А.Н. Zalta в 2012 г. предложил использование ТМО для лечения осложнений после хирургического лечения глаукомы по типу Ahmed Glaucoma Valve Implantation. Всего выполнено 695 операций с использованием ТМО. Аллотрансплантат обуславливал высокую частоту успешных манипуляций ввиду прочностно-пластических характеристик при значительно маленьком размере (93,7 %). Автор рекомендует применение ТМО в офтальмологической практике, обосновывая рекомендации доступностью, прочностно-пластическими характеристиками и высокой биоинтеграцией данного материала [36].

Таким образом, прочностно-структурные характеристики ТМО, экономические и этические аспекты ее применения, а также новые методы безопасной подготовки аллоимплантатов на основе ТМО человека позволяют рассматривать данный материал в качестве биоинертного, биосовместимого, нетоксичного агента для вспомогательной реконструкции молочных желез, в том числе для создания каркаса и поддержки имплантата в реципиентном ложе при выполнении одномоментной реконструкции молочных желез.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global Cancer Observatory. Available at: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [Situation with cancer care in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.)].
- Зикиряходжаев А.Д., Рассказова Е.А., Тукмаков А.Ю., Широких И.М. Рецидивы после радикальных подкожных/кожесохранных мастэктомий с одномоментной реконструкцией при раке молочной железы. Исследование и практика в медицине 2019;(6):33–40. [Zikiryahodzhaev A.D., Rasskazova E.A., Tukmakov A.Yu., Shirokikh I.M. Relapses after radical subcutaneous/skin-sparing mastectomies with simultaneous reconstruction in patients with breast cancer. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research'n Practical Medicine Journal 2019;(6):33–40. (In Russ.)].
- McCartan D., Sacchini V.S. Skin-Sparing Mastectomy. In: Oncoplastic and Reconstructive Breast Surgery. Eds.: Urban C., Rietjens M., El-Tamer M., Sacchini V.S. Springer, Cham. DOI: 10.1007/978-3-319-62927-8\_20.
- Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Аблицова Н.В. и др. Использование биологических и синтетических материалов в реконструктивной хирургии при раке молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(1):28–37. [Zikiryahodzhaev A.D., Shirokikh I.M., Ablitsova N.V. et al. Biological and synthetic materials in reconstructive surgeries for breast cancer patients (literature review). Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2018;14(1):28–37. (In Russ.)].
- Bindingavele V., Gaon M., Ota K.S. et al. Use of acellular cadaveric dermis and tissue expansion in postmastectomy breast reconstruction. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2007;60(11):1214–8. DOI: 10.1016/j.bjps.2007.03.015.
- Hammond D.C., Schmitt W.P., O'Connor E.A. Treatment of breast animation deformity in implant-based reconstruction with pocket change to the subcutaneous position. Plast Reconstr Surg 2015;135(6):1540–4. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001277.
- Wainwright D.J. Use of an acellular allograft dermal matrix (AlloDerm) in the management of full-thickness burns. Burns 1995;21(4):243–8. DOI: 10.1016/0305-4179(95)93866-i.
- Buñiewicz B., Rosen B. Acellular cadaveric dermis (AlloDerm): a new alternative for abdominal hernia repair. Ann Plast Surg 2004;52(2):188–94. DOI: 10.1097/01.sap.0000100895.41198.27.
- Sherris D.A., Oriel B.S. Human acellular dermal matrix grafts for rhinoplasty. Aesthet Surg J 2011;31:95S–100S. DOI: 10.1177/1090820X11418200.
- Terino E.O. Alloderm acellular dermal graft: applications in aesthetic soft-tissue augmentation. Clin Plast Surg 2001;28:83–99. DOI: 10.1016/s0094-1298(20)32341-5.
- Achauer B.M., Vanderkam V.M., Celikoz B. et al. Augmentation of facial soft-tissue defects with Alloderm dermal graft. Ann Plast Surg 1998;41:503–7. DOI: 10.1097/0000637-199811000-00009.
- Rohrich R.J., Reagan B.J., Adams W.P.Jr. et al. Early results of vermilion lip augmentation using acellular allogeneic dermis: an adjunct in facial rejuvenation. Plast Reconstr Surg 2000;105:409–16;discussion 417–8. DOI: 10.1097/0000637-200001000-00067.
- Salzberg C.A. Nonexpansive immediate breast reconstruction using human acellular tissue matrix graft (AlloDerm). Ann Plast Surg 2006;57(1):1–5. DOI: 10.1097/01.sap.0000214873.13102.9f.
- Protasoni M., Sangiorgi S., Cividini A. et al. The collagenic architecture of human dura mater. Laboratory investigation. J Neurosurg 2011;114. DOI: 10.3171/2010.12.jns101732.
- Shukla V., Hayman L.A., Ly C. et al. Adult cranial dura I: intrinsic vessels. J Comput Assist Tomogr 2002;26:1069–74. DOI: 10.1097/00004728-200211000-00038.
- Shukla V., Hayman L.A., Taber K.H. et al. Adult cranial dura II: venous sinuses and their extrameningeal contributions. J Comput Assist Tomogr 2003;27:98–102. DOI: 10.1097/00004728-200301000-00018.
- Zwirner J., Ondruschka B., Scholze M. et al. Mechanical and morphological description of human acellular dura mater as a scaffold for surgical reconstruction. J Mech Behav Biomed Mater 2019;96:38–44. DOI: 10.1016/j.jmbm.2019.04.035.
- Klein L., Mëricka P., Pinter L. Use of dura mater allografts in operations of abdominal wall hernias. Beitr Orthop Traumatol 1990;37(9):499–503.
- Kakimoto S., Sakai H., Kubota S. et al. Partial cystectomy for bladder carcinoma: lyophilized human dura as a bladder wall substitute. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi 1989;80(1):22–7. DOI: 10.5980/jpnjuro1989.80.22.
- Peñer R., Lobato Encinas J., Megia Carrigos J. Partial parietal cystectomy and cystoplasty using a lyophilized human dura mater patch as an alternative in palliative surgery for bladder cancer. Arch Esp Urol 1990;43(8):867–75.
- Palva T., Ylikoski J., Mäkinen. Use of lyophilized dura in aural surgery. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1978;40(3):129–38. DOI: 10.1159/000275397.
- Guerra M.F.M., Pérez J.S., Rodríguez-Campo F.J., Gias L. Reconstruction of orbital fractures with dehydrated human dura mater. J Oral Maxillofac Surg 2000;58(12):1361–6;discussion 1366–7. DOI: 10.1053/joms.2000.18266.
- Koziak A., Kania P., Marcheluk A. et al. Reconstructive surgery of the extensive ureter strictures using human dura mater allografts. Ann Transplant 2004;9(4):12–6.
- Kelami A., Lütke-Handjery A., Korb G. et al. Alloplastic replacement of the urinary bladder wall with lyophilized human dura. Eur Surg Res 1970;2(3):195–202. DOI: 10.1159/000127514.
- Kelami A. Lyophilized human dura as a bladder wall substitute: experimental and clinical results. J Urol 1971;105(4):518–22. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)61563-5.
- Collins J.P. Experience with lyophilized human dura for treatment of Peyronie disease. Urology 1988;31(5):379–81. DOI: 10.1016/0090-4295(88)90728-5.
- Капустин Б.Б., Мингазова Г.Ф., Анисимов А.В., Елхов И.В. Регенеративная герниопластика паховых грыж биологическим материалом Аллоплант. Вестник новых медицинских технологий 2013;20(1):49. [Kapustin B.B., Mingazova G.F., Anisimov A.V., Elkhov I.V. Regenerative hernioplasty of inguinal hernias with biological material Alloplant. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Bulletin of New Medical Technologies 2013;20(1):49. (In Russ.)].
- Мамедов К.А., Титова Г.П., Гуляев А.А. и др. Сравнительная оценка различных материалов в качестве антиадгезивного покрытия для полипропиленового имплантата. Эндоскопическая хирургия 2014;20(3):18–24. [Mamedov K.A., Titova G.P.,

- Gulyaev A.A. et al. Comparison of different materials used as an anti-adhesive coating for polypropylene implants. *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery* 2014;20(3):18–24. (In Russ.).
30. Лузина Л.В., Ящук А.Г., Абулхаирова О.С. Хирургическое лечение пролапса гениталий с использованием биогенных материалов. *Мать и дитя в Кузбассе* 2005;4(23). [Luzina L.V., Yashchuk A.G., Abulkhairova O.S. Surgical treatment of genital prolapse using biogenic materials. *Mat i ditya v Kuzbasse = Mother and Child in Kuzbass* 2005;4(23). (In Russ.).]
  31. Лузина Л.В. Хирургическая коррекция десценции тазового дна с использованием биогенного материала — твердой мозговой оболочки. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Уфа, 2007. [Luzina L.V. Surgical correction of pelvic floor descension using biogenic material (dura mater). Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Ufa, 2007. (In Russ.).]
  32. Ишмамetyev И.Л., Ишмамetyev И.И., Старостина В.В. и др. Применение аллотрансплантата из твердой мозговой оболочки для хирургического устранения и профилактики неровностей спинки носа. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии* 2010;(1):23–33. [Ishmametyev I.L., Ishmametyev I.I., Starostina V.V. et al. Autologous dura mater graft for surgical correction and prevention of unevenness of the back of the nose. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii = Annals of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery* 2010;(1):23–33. (In Russ.).]
  33. Ишмамetyev И.И., Ишмамetyev И.Л., Самарцева Н.Н. и др. Тканевая реакция на трансплантацию аллогенной твердой мозговой оболочки и аллоамниона в эксперименте. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии* 2013;(3):17–21. [Ishmametyev I.I., Ishmametyev I.L., Samartseva N.N. et al. Tissue reaction to trasplantation of autologous dura mater and autologous amnion. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii = Annals of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery* 2013;(3):17–21. (In Russ.).]
  34. Саакян С.В., Амирян А.В., Вальский И.С. Некроз склеры после брахитерапии увеальной меланомы и методы его устранения. *Российский офтальмологический журнал* 2017;10(1):43–8. [Saakyan S.V., Amiryany A.V., Valskiy I.S. Necrosis of the sclera after brachytherapy for uveal melanoma and methods of its correction. *Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal = Russian Ophthalmological Journal* 2017;10(1):43–8. (In Russ.).] DOI: 10.21516/2072-0076-2017-10-1-43-48.
  35. Ящук А.Г. Способ хирургического лечения цисто-, уретро-, энтеро- и ректоцеле при десценции тазового дна. *Медицинский вестник Башкортостана* 2008;3(2). [Yashchuk A.G. Technique of surgical treatment for cysto-, urethro-, entero-, and rectocele in pelvic floor descension. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan* 2008;3(2). (In Russ.).]
  36. Zalta A.H. Long-term experience of patch graft failure after Ahmed Glaucoma Valve® surgery using donor dura and sclera allografts. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2012;43(5):408–15. DOI: 10.3928/15428877-20120517-01.

**Вклад авторов**

Д.Ш. Джабраилова: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;  
 А.Д. Зикиряходжаев: разработка дизайна исследования, научная консультация;  
 Ф.Н. Усов: получение данных для анализа, научная консультация, редактирование текста рукописи;  
 М.В. Старкова: научная консультация, редактирование текста рукописи;  
 Д.В. Багдасарова, И.С. Дуадзе: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

D.Sh. Dzhabrailova: writing the article, reviewing relevant publications;  
 A.D. Zikiryakhodzaev: developing the study design, providing consultation;  
 F.N. Usov: performing data collection, providing consultation, editing the article;  
 M.V. Starkova: providing consultation, editing the article;  
 D.V. Bagdasarova, I.S. Duadze: performing data collection, reviewing relevant publications.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д.Ш. Джабраилова / D.Sh. Dzhabrailova: <https://orcid.org/0000-0002-7283-2530>  
 А.Д. Зикиряходжаев / A.D. Zikiryakhodzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>  
 Ф.Н. Усов / F.N. Usov: <https://orcid.org/0000-0001-9510-1434>  
 М.В. Старкова / M.V. Starkova: <https://orcid.org/0000-0003-4141-8414>  
 Д.В. Багдасарова / D.V. Bagdasarova: <https://orcid.org/0000-0001-9195-4181>  
 И.С. Дуадзе / I.S. Duadze: <https://orcid.org/0000-0002-9577-584X>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 16.04.2021. **Принята к публикации:** 11.05.2021.  
**Article submitted:** 16.04.2021. **Accepted for publication:** 11.05.2021.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-51-58



# Влияние лучевой терапии на отдаленные результаты лечения при одномоментных одно- и двухэтапных реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы. Обзор литературы

Т.С. Бересток<sup>1-3</sup>, И.В. Решетов<sup>1</sup>, А.Д. Зикиряходжаев<sup>1, 2</sup>, В.Н. Галкин<sup>3</sup>, М.В. Ермошенкова<sup>1, 3</sup>, Н.В. Аблицова<sup>2</sup>, М.Ю. Власова<sup>2</sup>, Д.Р. Ортабаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1;

<sup>2</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1

**Контакты:** Татьяна Сергеевна Бересток [berestok\\_t@mail.ru](mailto:berestok_t@mail.ru)

Использование имплантатов в реконструктивной хирургии молочной железы позволяет отказаться от выполнения мастэктомии у большинства пациенток, обеспечить более быструю реабилитацию и минимизировать психологическую травму из-за отсутствия молочной железы. Лучевая и/или лекарственная терапия является необходимой частью комбинированного/комплексного лечения и снижает риск развития локального рецидива, прогрессирования заболевания и смерти. В свою очередь, проведение дополнительного лечения повышает частоту послеоперационных осложнений, таких как длительное заживление ран, инфицирование, протрузия/экструзия эндопротеза, развитие капсулярной контрактуры, серома, гематома и др. Дистанционная лучевая терапия существенно влияет на эстетический результат как в раннем, так и в отдаленном периоде, а выполнение реконструктивно-пластических операций может усложнить проведение лучевой терапии. Спорными остаются вопросы, в какие сроки и как необходимо проводить лучевую терапию, при каком виде реконструкции и как минимизировать частоту осложнений без ущерба для онкологических и эстетических результатов лечения больных раком молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, одномоментная и двухэтапная реконструкция, лучевая терапия, имплантат, экспандер, контрактура

**Для цитирования:** Бересток Т.С., Решетов И.В., Зикиряходжаев А.Д. и др. Влияние лучевой терапии на отдаленные результаты лечения при одномоментных одно- и двухэтапных реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):51–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-51-58.

## Impact of radiotherapy on long-term treatment outcomes in patients with breast cancer who have undergone simultaneous one-stage and two-stage reconstructive surgeries. Literature review

T.S. Berestok<sup>1-3</sup>, I.V. Reshetov<sup>1</sup>, A.D. Zikiryakhodzhayev<sup>1, 2</sup>, V.N. Galkin<sup>3</sup>, M.V. Ermoshenkova<sup>1, 3</sup>, N.V. Ablitsova<sup>2</sup>, M.Yu. Vlasova<sup>2</sup>, D.R. Ortabaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2/1 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>2</sup>P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>3</sup>City Clinical Cancer Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya St., Moscow 105005, Russia

**Contacts:** Tatyana Sergeevna Berestok *berestok\_t@mail.ru*

The evolution in reconstructive breast surgery in the form of widespread use of implants allows you to abandon the “simple” mastectomy in most patients, provide faster rehabilitation and minimize the psychological trauma due to the absence of a breast. However, in most cases, radiation therapy and/or drug treatment are necessary, as they reduce the risk of relapse, disease progression and mortality. The combined or complex treatment increases the frequency of postoperative complications, such as prolonged wound healing, infection, protrusion/extrusion of the endoprosthesis, the development of capsular contracture, seroma, hematoma, etc.

The greatest negative impact on the aesthetic result, both in the early and in the long-term period, is provided by remote radiation therapy. On the other hand, performing reconstructive plastic surgery may complicate radiation therapy. The issues of how long it is necessary to conduct radiation therapy, what type of reconstruction and how to conduct radiation therapy, how to minimize the frequency of complications without compromising the oncological and aesthetic results of treatment of breast cancer patients remain controversial.

**Key words:** breast cancer, single-stage and two-stage reconstruction, radiation therapy, implant, expander, contracture

**For citation:** Berestok T.S., Resheto I.V., Zikiryakhodzaev A.D. et al. Impact of radiotherapy on long-term treatment outcomes in patients with breast cancer who have undergone simultaneous one-stage and two-stage reconstructive surgeries. Literature review. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(3):51–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-51-58.

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущим онкологическим заболеванием у женского населения (21,2 %). За 2019 г. выявлено 489,6 случая РМЖ на 100 тыс. населения. В Российской Федерации 16,4 % случаев РМЖ среди всех онкологических заболеваний диагностируют у женщин в возрасте от 30 до 59 лет. В 71,8 % случаев диагноз РМЖ установлен на I–II стадии заболевания. В 66,3 % случаев используют комбинированный или комплексный метод лечения злокачественных новообразований молочной железы (МЖ) [1, 2].

В США после принятия в 1998 г. Закона о здоровье женщин и правах при онкологических заболеваниях реконструкция МЖ после мастэктомии законодательно закреплена в правах женщин. Почти в 40 % случаев женщинам в США выполняют реконструктивно-пластические операции на МЖ после мастэктомии, причем стоит отметить, что использование имплантатов (в том числе тканевых экспандеров (ТЭ)) составляет около 80 % от всех видов реконструкций [3–6].

По данным ретроспективного когортного анализа с использованием базы данных ACS NSQIP, с 2005 по 2016 г. отмечалась тенденция к увеличению числа реконструктивных хирургических вмешательств с использованием имплантатов (с 15 до 23 %) среди всех хирургических вмешательств на МЖ (органосохраняющее лечение, мастэктомия с различными вариантами реконструкции), а недавний отчет Американского общества пластических хирургов демонстрирует, что в 2020 г. было выполнено более 137 808 реконструктивных операций на МЖ, что почти на 30 000 больше, чем в 2019 г. [7, 8].

Реконструкция МЖ, безусловно, улучшает качество жизни пациенток и уменьшает психологический стресс, связанный с полным отсутствием МЖ. Абсолютных противопоказаний к реконструктивным вмешательствам мало, что расширяет возможности их

использования у большинства женщин. Реконструктивно-пластический компонент операции может быть осуществлен во время мастэктомии (одномоментная реконструкция) или в более поздние сроки (отсроченная реконструкция). Одномоментная реконструкция с использованием эндопротезов (силиконового имплантата или ТЭ) — наиболее частый вид хирургического вмешательства, и, по данным многочисленных клинических исследований, она обеспечивает хорошие общие эстетические результаты, более высокий уровень психосоциального благополучия, а также меньшие финансовые затраты по сравнению с отсроченными операциями [9, 10].

Что же касается выбора метода реконструкции МЖ, то большинство женщин предпочитают силиконовые имплантаты. Наличие в донорской зоне послеоперационной деформации и дополнительных рубцов при использовании аутологичных лоскутов может стать причиной отказа от данного вида реконструкции и неудовлетворенности пациенток [11].

В 50 % случаев при реконструкции с использованием эндопротезов требуется проведение послеоперационной лучевой терапии (ПОЛТ). Необходимо отметить, что в настоящее время показания к проведению ПОЛТ расширились. Метаанализ рандомизированных клинических исследований демонстрирует значительное снижение числа локальных рецидивов и увеличение общей выживаемости у данной группы пациенток [12, 13].

В настоящее время среди хирургов нет единого мнения о том, какой метод реконструкции оптимален: двухэтапная (экспандер — имплантат) или одномоментная с использованием имплантатов. Выбор варианта реконструктивно-пластической операции на МЖ в сочетании с ПОЛТ остается дискуссионной темой, требующей оценки рисков и преимуществ каждого варианта и определения показаний к ПОЛТ.

В рекомендациях Американского общества клинической онкологии 2001 г. были установлены показания к проведению лучевой терапии (ЛТ): размер опухоли Т3/Т4, наличие метастатически измененных лимфатических узлов и/или положительных краев резекции, — и эти показания остаются актуальными до настоящего времени [14]. Однако польза ПОЛТ у женщин с опухолями Т1/Т2 и статусом N1 (1–3 положительными лимфатическими узлами) остается неясной и, соответственно, дискуссионной. При рассмотрении данного вопроса следует отметить, что протоколы ЛТ в каждом конкретном центре могут различаться по времени и дозе облучения, что затрудняет сравнение [15]. В 2016 г. для данной группы пациенток была организована консенсусная комиссия, в которую вошли представители Американского общества радиационной онкологии и Общества хирургической онкологии. Члены комиссии пришли к единому мнению о том, что ПОЛТ приводит к снижению числа локальных рецидивов и смертности, однако женщины с небольшими размерами опухоли и ограниченным поражением лимфатических узлов по-прежнему составляют группу пациенток, для которых риски ЛТ могут перевешивать преимущества [16].

Еще одна попытка определить показания к ЛТ при различных вариантах реконструкции МЖ была принята в Милане в 2017 г., где прошло международное совещание по онкопластической хирургии МЖ, в рамках которого мультидисциплинарная экспертная панель в составе 19 лидеров в области онкологии, реконструктивной хирургии и радиологии дала ответы на 22 ключевых вопроса по данной теме. По 9 вопросам удалось достигнуть 100 % согласия всех членов экспертной панели, по остальным 13 вопросам — более 75 %. Общие выводы были следующими: выбор реконструкции носит индивидуальный характер; при планировании проведения ЛТ предпочтительнее выполнять двухэтапную реконструкцию МЖ; ЛТ рекомендовано проводить на расширенный экспандер, и во время терапии недопустимо изменение его объема; пациентки с одномоментной реконструкцией имеют более высокое качество жизни, чем при отсроченной реконструкции; все пациентки должны быть проинформированы о возможных осложнениях, связанных с проведением ЛТ; факторами риска развития осложнений являются курение и сопутствующие заболевания, кроме того, необходимо принимать во внимание желание пациентки [17]. Также в обзоре литературы за период с 2000 по 2016 г., посвященном анализу научных публикаций на тему одномоментных реконструкций с использованием имплантата и реконструкций с использованием экспандера и опубликованном в Cancer Control в 2018 г., было показано, что риск развития таких осложнений, как капсулярная контрактура, инфицирование или протрузии имплантата, может достигать

37 % у пациенток, получивших ПОЛТ, по сравнению с теми, кто ее не получал [18].

Одномоментная реконструкция МЖ имплантатом имеет ряд своих преимуществ, основным из которых является интраоперационное создание формы МЖ, которое обеспечивает пациентке моментальный психологический комфорт [18, 19]. Одномоментная реконструкция с установкой имплантата также является хорошим вариантом для нормостеничных пациенток с небольшим количеством аутологических донорских участков ткани, пациенток, занимающиеся спортом, которые не хотят ставить под угрозу физическую функцию в других областях тела в результате забора лоскута, а также пациенток с сопутствующими заболеваниями, у которых нежелательно увеличение продолжительности общей анестезии. Кроме того, при данном виде реконструкции требуется только 1 хирургическое вмешательство, что сокращает общую продолжительность операции, анестезии и период пребывания пациентки в стационаре, что, в свою очередь, делает этот вид реконструкции не только более удобным для пациенток, но и экономически выгодным для системы здравоохранения, и это частично объясняет увеличивающееся количество выполняемых одномоментных реконструкций имплантатами [19–22].

Необходимым условием для достижения успешных результатов при одномоментной реконструкции МЖ являются хорошо васкуляризованные кожные лоскуты после подкожной/кожесохраняющей мастэктомии с толщиной подкожного слоя не менее 1 см, а внедрение в клиническую практику бесклеточного дермального матрикса (acellular dermal matrix, ADM) и синтетических сеток расширило показания к проведению данного вида реконструкций. Хотелось бы отметить, что только интраоперационная оценка хирургом всех факторов признана единственной наиболее важной составляющей, влияющей на успех одномоментной реконструкции [20, 23–25].

L. Rella и соавт. в 2015 г. провели исследование, в котором оценили влияние ЛТ на имплантат после подкожной мастэктомии с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). В исследование было включено 144 пациентки. Первую группу составили больные, получившие ПОЛТ ( $n = 80$ ), 2-ю группу — пациентки без ЛТ ( $n = 64$ ). С помощью изображений МРТ исследователи пытались выявить и оценить признаки ранних осложнений, таких как разрывы имплантата (классифицированы как тяжелые осложнения), субкапсулярные серомы, капсулярные контрактуры (осложнения средней тяжести), отек мягких тканей, скопления жидкости вокруг имплантата (легкие осложнения). По результатам исследования у 69 (48 %) пациенток из 144 были выявлены изменения по данным МРТ с частотой осложнений 47,5 и 48,4 % для 1-й и 2-й групп соответственно. В 1-й группе отмечены

2 (5 %) случая тяжелых осложнений, 10 (26 %) осложнений средней степени и 26 (69 %) легких осложнений, в 10 случаях было проведено повторное хирургическое лечение; во 2-й группе — 2 (6 %) случая тяжелых осложнений, 7 (23 %) осложнений средней степени и 22 (71 %) легких осложнения, в 8 случаях было проведено хирургическое лечение. Не было обнаружено значительных различий между 2 группами ( $p > 0,1$ ). Таким образом, исследование показало, что ЛТ не оказывает значительного влияния на грудные имплантаты с точки зрения частоты развития ранних осложнений [26]. Вероятность того, что потребуются повторные вмешательства (например, ревизия раны, реконструкция сосково-ареолярного комплекса, липофилинг и хирургическое вмешательство на контралатеральной груди), практически сопоставима при одно- и двухэтапных реконструкциях [20].

Однако, по данным других авторов, пациентки, которым выполняют одномоментную реконструкцию МЖ имплантатом, подвержены более высокому риску развития осложнений, особенно при проведении ЛТ, и имеют более высокую частоту развития капсулярной контрактуры, что приводит к повторным хирургическим вмешательствам, по сравнению с пациентками с реконструкцией МЖ аутологичными тканями или установкой ТЭ [27]. Аналогичные результаты представлены и в систематическом обзоре А.О. Момоh и соавт., где показано, что ЛТ ассоциирована с более высокой частотой осложнений при реконструктивных операциях с применением имплантатов по сравнению с группой пациенток без ЛТ [28].

По результатам исследования R. Jagsi и соавт., при выполнении одномоментной реконструкции МЖ с использованием имплантата в 2,64 раза чаще возникают осложнения, чем при реконструкциях с использованием аутологичных лоскутов. Частота неудач реконструктивно-пластических операций при проведении ЛТ через 2 года составила 18,7 % среди пациенток с одномоментной реконструкцией имплантатами по сравнению с 1 % в группе реконструкций с использованием аутологичных лоскутов [29].

В многоцентровом проспективном когортном исследовании был проведен сравнительный анализ частоты осложнений и эстетических результатов у 1594 пациенток, которым была выполнена одномоментная реконструкция с использованием имплантата после мастэктомии в плане лечения или профилактики РМЖ. Все пациентки были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли 84 пациентки с одномоментной реконструкцией с использованием имплантата среди женщин, ранее получавших ЛТ по поводу сохранения МЖ, во 2-ю группу — 329 женщин с реконструкцией, получавших ЛТ после мастэктомии, и в 3-ю группу — 1181 пациентка без ЛТ. По сравнению с женщинами, не получавшими ЛТ, у женщин, ранее получавших ЛТ,

чаще возникали какие-либо осложнения (35,7 % против 22,9 %), серьезные осложнения (26,2 % против 15,6 %) и отмечалась реконструктивная неудача в виде потери имплантата (13,1 % против 4,1 %). По сравнению с женщинами, прошедшими ЛТ после мастэктомии, у женщин, ранее перенесших ЛТ, были более низкие показатели каких-либо осложнений и реконструктивных неудач, чем во 2-й группе, а самые низкие показатели отмечены в 3-й группе (34,0; 40,1 и 17,0 % соответственно). Более высокая частота развития послеоперационных осложнений наблюдалась у женщин, получавших ЛТ, независимо от времени [30].

Противоположные результаты получены в исследовании Е. George и соавт. Авторы проанализировали данные 1286 пациенток с одномоментной реконструкцией за период с 1997 по 2017 г. Средний период наблюдения составил 5,8 года. Среди 1286 пациенток 529 (41,1 %) получали ПОЛТ. Среди общего числа пациенток реконструкция с использованием аутологичных лоскутов была выполнена в 18,7 % случаев, одноэтапная с использованием имплантатов — в 34,8 %, и двухэтапная с использованием ТЭ — в 46,2 %. Без ПОЛТ 5-летняя кумулятивная частота развития любых осложнений (таких как инфицирование, капсулярная контрактура, некроз кожных лоскутов, протрузия/экструзия эндопротеза и др.) составила 11,1; 12,6 и 19,5 % соответственно. Добавление ПОЛТ привело к увеличению частоты осложнений до 15,1; 18,2 и 36,8 % в исследуемых группах. Многофакторный анализ в данном исследовании показал, что для одномоментной реконструкции с использованием имплантатов характерна меньшая частота развития осложнений по сравнению с двухэтапной реконструкцией, в то время как между двухэтапной и аутологичной не было значительных различий. Авторы отмечают, что одномоментная реконструкция имеет значительно меньшую частоту осложнений, чем реконструкция ТЭ с ЛТ и без нее, и может быть одним из приоритетных вариантов реконструкции МЖ для пациенток, получающих ПОЛТ [31].

Одномоментная реконструкция с использованием ТЭ представляет собой двухэтапную операцию. Этап замены ТЭ на эндопротез позволяет провести ревизию раны, оценить состояние тканей после облучения, выполнить капсулотомию и капсулэктомию, решить вопрос о необходимости использования аутологичных лоскутов и симметризирующей операции с другой стороны.

Основными недостатками двухэтапной реконструкции являются необходимость в повторном хирургическом вмешательстве и существующая вероятность разрыва ТЭ [18, 19]. В небольшом исследовании авторы ретроспективно исследовали влияние длительности использования на долговечность и разрывную способность ТЭ, проанализировав 25 случаев применения ТЭ. В 4 случаях ТЭ разорвались через 1,5 года после первоначальной установки. Через 3 года после

установки частота разрывов составила 32,6 %, а через 5 лет – 55,1 %. Ни один из клинико-патологических признаков, включая прогрессирование, метод операции, наличие адъювантной химиотерапии, ЛТ, не был достоверно связан с разрывом ТЭ. Таким образом, по мнению авторов, рекомендуемый интервал между 1-м и 2-м этапами (замена экспандера на эндопротез) составляет примерно 1 год [32].

Лучевая терапия после двухэтапной реконструкции МЖ может быть проведена в 2 основных временных точках: после установки ТЭ или после его окончательной замены на постоянный имплантат. Многочисленные исследования, посвященные этой теме, показали противоречивые результаты. В 2013 г. Т.С. Lam и соавт. опубликовали систематический обзор, в котором приняли попытку проанализировать оптимальную последовательность облучения при двухэтапной реконструкции МЖ. В обзор было включено 12 исследований (из них только 1 проспективное), в которых участвовали 715 пациенток, получавших ЛТ, и 1138 пациенток, которым данный вид лечения не проводили. ЛТ увеличивала число реконструктивных неудач (18,6 % против 3,1 %;  $p < 0,00001$ ). Более того, значительное число этих неудач наблюдали не только в группе, где был установлен ТЭ (29,7 % против 5,0 %;  $p < 0,00001$ ), но и при непосредственном лучевом воздействии на постоянный имплантат (7,7 % против 1,5 %;  $p = 0,0003$ ). При анализе был отмечен повышенный риск развития тяжелой капсулярной контрактуры как при облучении ТЭ (8,9 % против 0,5 %;  $p = 0,01$ ), так и при облучении имплантата (7,9 % против 0,2 %;  $p = 0,002$ ), хотя разницы между сроками выявлено не было [33].

К.Т. Lee и G.H. Mun сосредоточили свое внимание только на разнице между временем облучения ТЭ или постоянного имплантата. Их анализ включал 8 исследований (только 1 проспективное исследование) и 899 пациенток. Хотя совокупный риск неудачи был выше в когорте облучения ТЭ по сравнению с группой облучения постоянных имплантатов (16 % против 10 %), статистической разницы не наблюдалось (относительный риск 1,72 (0,81–3,64)), однако была отмечена значительная разница в отношении риска развития капсулярной контрактуры: группа облученного ТЭ имела более низкий риск по сравнению с группой облученного имплантата (относительный риск 0,44;  $p < 0,001$ ) [34]. В. El-Sabawi и соавт. также опубликовали обзор, в котором изучались научно-обоснованные результаты и алгоритмические подходы к ЛТ. Были проанализированы 17 исследований, большинство из которых имели III уровень доказательности. В большинстве работ изучали облучение ТЭ, при котором частота осложнений варьировала в широких пределах. Частота реконструктивных неудач колебалась от 4,8 до 40 %, а частота развития капсульных контрактур –

от 12,5 до 53,3 %. В исследовании продемонстрировано, что увеличение временного интервала между заменой экспандера на имплантат после облучения ассоциировано с лучшими эстетическими результатами. Частота осложнений после облучения постоянного имплантата была немного ниже (0–29 %), был выше риск развития капсульной контрактуры (46,6–57,8 %). Исследования, напрямую сравнивающие время облучения, не были объединены в этом обзоре. Каждое исследование продемонстрировало снижение риска потери имплантата, когда ЛТ проводили после замены ТЭ на постоянный имплантат [35]. Та же группа авторов опубликовала обзор, в котором изучалось влияние ЛТ на реконструкцию МЖ в целом. Авторы пришли к выводу, что проведение ЛТ на постоянный имплантат предпочтительнее по сравнению с проведением ЛТ на ТЭ (коэффициент потерь 18,8 % против 14,7 %;  $p = 0,006$ ) [36].

P.G. Cordeiro и соавт. проанализировали оптимальное время для проведения ЛТ при двухэтапной реконструкции МЖ. Представлены результаты 9-летнего периода наблюдения за пациентками, получавшими лечение в Мемориальном онкологическом центре Слоуна Кеттеринга. Исследователи сравнили облучение ТЭ ( $n = 94$ ) и облучение имплантата ( $n = 210$ ) и выявили, что более высокие показатели реконструктивных неудач от лечения наблюдаются при облучении ТЭ (32 % против 16 %;  $p < 0,01$ ), однако важно отметить, что облучение постоянного имплантата приводило к более низкому эстетическому результату и высокой частоте развития капсульной контрактуры [37].

Этими же авторами было представлено еще одно исследование, в котором они проспективно оценили отдаленные результаты у пациенток с двухэтапной реконструкцией МЖ с использованием экспандера и имплантата с ЛТ и без нее. Исследователи ежегодно оценивали когорту из 1415 пациенток, оперированных одним хирургом в период с 1998 по 2010 г. Результаты регистрировали проспективно. Частоту осложнений сравнивали между облученными и необлученными имплантатами, включая реконструктивные неудачи (потерю имплантата), осложнения (например, капсулярную контрактуру), эстетические результаты и удовлетворенность пациенток. Все пациентки получили лечение согласно разработанному алгоритму: мастэктомия → установка ТЭ → экспансия ТЭ (начало через 10–14 дней после операции и во время химиотерапии) → замена ТЭ на имплантат через 4 нед после лекарственного лечения → проведение ЛТ на имплантат. Всего было включено 1415 пациенток с минимальным сроком наблюдения 1 год. Проведено 696 односторонних и 719 двусторонних реконструкций МЖ. 319 пациенток получили ЛТ после мастэктомии (22,5 % пациенток и 14,9 % реконструкций имплантатов). Средний период наблюдения составил 56,8 (12–164) мес. Потеря

имплантата произошла у 9,1 % пациенток с облученными имплантатами и 0,5 % пациенток с необлученными имплантатами ( $p < 0,01$ ). Капсулярная контрактура IV степени присутствовала в 6,9 % случаев облученных и 0,5 % случаев необлученных имплантатов ( $p < 0,01$ ). Не было разницы между группами в отношении замены имплантата. В 92 % случаях пациентки, получавшие ЛТ, имели эстетический результат от хорошего до отличного через 12 лет.

В 2016 г. К.В. Santosa и соавт. опубликовали результаты исследования исходов реконструкций после мастэктомии (Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium). Всего было включено 150 пациенток с ПОЛТ (104 ТЭ и 46 имплантатов). Все пациентки находились под наблюдением в течение не менее 6 мес после последней процедуры. Существенных различий в отношении каких-либо осложнений или исходов отмечено не было. При изучении данных частота осложнений для группы имплантатов была немного ниже, но не существенно. Возможно, разница не была отмечена из-за небольшого числа пациенток или короткого общего времени наблюдения [38].

R. Lentz и соавт. проанализировали данные 56 пациенток с двухэтапными реконструкциями МЖ с использованием ТЭ и имплантата, из них 22 пациенткам 2-й этап реконструкции был проведен до ЛТ, 34 – после ЛТ. Не было выявлено значительной разницы в общей частоте осложнений (54,55 % против 47,06 %;  $p = 0,785$ ) или частоте реконструктивных неудач (13,64 % против 20,59 %;  $p = 0,724$ ) между 2 группами. Двадцати пациенткам замена ТЭ на имплантат осуществлена менее чем через 4 мес после ЛТ и 14 – более чем через 4 мес после ЛТ. Не было отмечено существенной разницы в общей частоте осложнений (40 % против 57,14 %;  $p = 0,487$ ) или частоте неудач (25 % против 14,29 %;  $p = 0,672$ ) между 2 группами. Отмечены более высокий уровень инфицирования у пациенток, перенесших 2-й этап в срок до 4 мес после ЛТ (30 % против 14,29 %;  $p = 0,422$ ), и более высокий уровень капсулярной контрактуры у пациенток, перенесших замену ТЭ на эндопротез более чем через 4 мес (5 % против 21,43 %;  $p = 0,283$ ), хотя и статистически незначимо. Результаты данного исследования показывают, что ни последовательность, ни время замены экспандера и имплантата в условиях ЛТ не влияют на общую частоту развития осложнений или число неудач при реконструктивно-пластических операциях. Однако время замены ТЭ на эндопротез может повлиять на тип возникшего осложнения [39].

Согласно систематическому обзору и объединенному анализу, ПОЛТ на постоянный имплантат снижает частоту осложнений и число неудач при реконструктивно-пластических операциях по сравнению с двухэтапной методикой при использовании тканевого экспандера (18,8 % против 14,7 %;  $p < 0,01$ ) [36].

Согласно метаанализу К.Т. Lee и соавт., выполнение реконструктивных операций у пациенток, ранее получавших ЛТ, значительно повышает риск развития осложнений, чем в случаях без ЛТ, независимо от используемой хирургической техники (в том числе при одно- или двухэтапных реконструкциях, с использованием ADM или без него) и сроков реконструкции (немедленная/отсроченная) [40].

Осложнения, связанные с использованием ТЭ, могут повлиять на последующие осложнения и при установке постоянного имплантата. Согласно ретроспективному обзору J.М. Adkinson и соавт., из 196 пациенток, перенесших мастэктомию, только 166 (89,4 %) выполнен 2-й этап замены ТЭ на постоянный имплантат. Среднее время наблюдения составило 25,5 (4,6–63,7) мес. Из 196 пациенток, перенесших установку ТЭ, у 54 (27,6 %) имелись осложнения. Инфекционные осложнения составили 54,2 % всех осложнений. Другие осложнения включали некроз лоскута, гематому, серому, капсулярную контрактуру, протрузию имплантата, разрыв имплантата и некроз сосково-ареолярного комплекса. Пациентки, имевшие осложнения на 1-м этапе реконструкции, в 3 раза чаще имели осложнения после установки постоянного имплантата. В этой группе пациенток также была в 9 раз выше вероятность реконструктивных неудач при установке постоянного имплантата. Однофакторный анализ показал, что возраст, индекс массы тела, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, химиотерапия, использование ADM и объем интраоперационного ТЭ не были статистически связаны с осложнениями на 2-м этапе реконструкции. Было обнаружено, что употребление табака и ЛТ статистически значимо связаны с сохранением осложнений после всех этапов реконструкции. Авторы предложили рассмотреть возможность аутологичной реконструкции МЖ у пациенток, имеющих осложнения при двухэтапной реконструкции, особенно у курильщиц и пациенток, получающих ЛТ [41].

В связи с растущим количеством клинических исследований вопрос выбора оптимального метода реконструкции МЖ с использованием имплантата при проведении комбинированного и/или комплексного лечения у пациенток с РМЖ остается одним из первостепенных среди хирургов-онкологов. Риски и преимущества одномоментной, двухэтапной или отсроченной реконструкции, а также аутологичной реконструкции необходимо учитывать для каждой пациентки индивидуально. Доказательства I уровня, указывающие на оптимальную стратегию, отсутствуют. Этот сложный процесс принятия решения включает рассмотрение в совокупности таких факторов, как распространенность заболевания, планируемые хирургические и косметические результаты, проведение ЛТ, ожидаемые продолжительность и качество жизни.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. С. 16, 23, 157. [Situation with cancer care in Russia in 2019. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertzena, 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Pp. 16, 23, 157. (In Russ.)].
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. С. 5. [Malignant tumors in Russia in 2019 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertzena, 2020. P. 5. (In Russ.)].
3. Park S.-H., Han W., Yoo T.-K. et al. Oncologic safety of immediate breast reconstruction for invasive breast cancer patients: a matched case control study. *J Breast Cancer* 2016;19(1):68–75. DOI: 10.4048/jbc.2016.19.1.68.
4. Albornoz C.R., Bach P.B., Mehrara B.J. et al. A paradigm shift in US breast reconstruction: increasing implant rates. *Plast Reconstr Surg* 2013;131(1):15–23. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182729cde.
5. Nahabedian M.Y., Cocilovo C. Two-stage prosthetic breast reconstruction: a comparison between prepectoral and partial subpectoral techniques. *Plast Reconstr Surg* 2017;140(6S):22S–30S.
6. Sinnott C.J., Persing S.M., Pronovost M. et al. Impact of postmastectomy radiation therapy in prepectoral versus subpectoral implant-based breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2018;25:2899–908.
7. Jonczyk M.M., Jean J., Graham R., Chatterjee A. Surgical trends in breast cancer: a rise in novel operative treatment options over a 12 year analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173(2):267–74.
8. American Society of Plastic Surgeons. 2017 Plastic surgery statistics report. Available at: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-report-2020.pdf>.
9. Dean C., Chetty U., Forrest A.P. Effects of immediate breast reconstruction on psychosocial morbidity after mastectomy. *Lancet* 1983;1(8322):459–62.
10. Al-Ghazal S.K., Sully L., Fallowfield L., Blamey R.W. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol* 2000;26(1):17e9.
11. Abu-Nab Z., Grunfeld E.A. Satisfaction with outcome and attitudes towards scarring among women undergoing breast reconstructive surgery. *Patient Educ Couns* 2007;66(2):243–9.
12. Agarwal S., Kidwell K.M., Farberg A. et al. Immediate reconstruction of the radiated breast: recent trends contrary to traditional standards. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2551–9.
13. EBCTCG, McGale P., Taylor C. et al. 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;383:2127–35.
14. Recht A., Edge S.B., Solin L.J. et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539–69.
15. Nelson J.A., Disa J.J. Breast Reconstruction and Radiation Therapy. *Plast Reconstr Surg* 2017;140:60S–68S.
16. Recht A., Comen E.A., Fine R.E. et al. Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update. *Pract Radiat Oncol* 2016;6:e219–34.
17. Nava M.B., Benson J.R., Audretsch W. et al. International multidisciplinary expert panel consensus on breast reconstruction and radiotherapy. *Br J Surg* 2019;106(10):1327–40. DOI: 10.1002/bjs.11256.
18. Yun J.H., Diaz R., Orman A.G. Breast reconstruction and radiation therapy. *Cancer Control* 2018;25:1–7.
19. Ho A.Y., Hu Z.I., Mehrara B.J., Wilkins E.G. Radiotherapy in the setting of breast reconstruction: types, techniques, and timing. *Lancet Oncol* 2017;18:e742–53.
20. Agusti A., Ward A., Montgomery C. et al. Aesthetic and oncologic outcomes after one-stage immediate breast reconstruction using a permanent biodegradable expandable implant. *J Plast Reconstr Aesth Surg* 2016;69(2):211–20.
21. Zhang H., Li Y., Moran M.S. et al. Predictive factors of nipple involvement in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151(2):239–49.
22. Munhoz A.M., Montag E., Filassi J., Gemperli R. Immediate nipple-Areola-sparing mastectomy reconstruction: An update on oncological and reconstruction techniques. *World J Clin Oncol* 2014;5(3):478–94.
23. Dieterich M., Angres J., Stubert J. et al. Patient-reported outcomes in implant-based breast reconstruction alone or in combination with a titanium-coated polypropylene mesh — a detailed analysis of the BREAST-Q and overview of the literature. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2015;75(7):692–701.
24. Gschwantler-Kaulich D., Schrenk P., Bjelic-Radisic V. et al. Mesh versus acellular dermal matrix in immediate implant-based breast reconstruction — A prospective randomized trial. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(5):665–71.
25. Basta M.N., Gerety P.A., Serletti J.M. et al. A systematic review and head-to-head meta-analysis of outcomes following direct-to-implant versus conventional two-stage implant reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2015;136(6):1135–44.
26. Rella L., Telegrafo M., Nardone A. et al. MRI evaluation of post-mastectomy irradiated breast implants: prevalence and analysis of complications. *Clin Radiol* 2015;70(9):948–53.
27. Yun J.H., Diaz R., Orman A.G. Breast reconstruction and radiation therapy. *Cancer Control* 2018;25:1–7.
28. Momoh A.O., Ahmed R., Kelley B.P. et al. A systematic review of complications of implant-based breast reconstruction with pre-reconstruction and post-reconstruction radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21(1):118–24.
29. Jaggi R., Momoh A.O., Qi J. et al. Impact of radiotherapy on complications and patient-reported outcomes after breast reconstruction. *J Natl Cancer Inst* 2018;110.
30. Olinger T.A., Berlin N.L., Qi J. et al. Outcomes of immediate implant-based mastectomy reconstruction in women with previous breast radiation. *Plast Reconstr Surg* 2010;145:1029–34.
31. Naoum G., Salama L. Single stage direct-to-implant breast reconstruction has less complication rates than tissue expander/implant and comparable rates to autologous reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation. *Int J Rad Oncol* 2019. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.008.
32. Fujii T., Yajima R., Kuwano H. Implications of long-term indwelling of tissue expander in breast reconstruction: risk of expander rupturing. *Anticancer Res* 2016;36(8):4337–40.
33. Lam T.C., Hsieh F., Boyages J. The effects of postmastectomy adjuvant radiotherapy on immediate two-stage prosthetic breast reconstruction: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:511–8.
34. Lee K.T., Mun G.H. Optimal sequencing of postmastectomy radiotherapy and two stages of prosthetic reconstruction: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1262–8.
35. El-Sabawi B., Carey J.N., Hagopian T.M. et al. Radiation and breast reconstruction: algorithmic approach and evidence-based outcomes. *J Surg Oncol* 2016;113:906–12.

36. El-Sabawi B., Sosin M., Carey J.N. et al. Breast reconstruction and adjuvant therapy: a systematic review of surgical outcomes. *J Surg Oncol* 2015;112:458–64.
37. Cordeiro P.G., Albornoz C.R., McCormick B. et al. What is the optimum timing of postmastectomy radiotherapy in two-stage prosthetic reconstruction: radiation to the tissue expander or permanent implant? *Plast Reconstr Surg* 2015;135:1509–17.
38. Santosa K.B., Chen X., Qi J. et al. Postmastectomy radiation therapy and two-stage implant-based breast reconstruction: is there a better time to irradiate? *Plast Reconstr Surg* 2016;138:761–9.
39. Lentz R., Ng R., Higgins S.A. et al. Radiation therapy and expander-implant breast reconstruction: an analysis of timing and comparison of complications. *Ann Plast Surg* 2013;71(3):269–73.
40. Lee K.T., Mun G.H. Prosthetic breast reconstruction in previously irradiated breasts: a meta-analysis. *J Surg Oncol* 2015;112(5):468–75.
41. Adkinson J.M., Miller N., Eid S. et al. Tissue expander complications predict permanent implant complications and failure of breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2015;75(1):24–8.

**Вклад авторов**

Т.С. Бересток: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
И.В. Решетов, А.Д. Зикиряходжаев, В.Н. Галкин, М.В. Ермошенкова: научное редактирование рукописи;  
Н.В. Аблицова: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование рукописи;  
М.Ю. Власова, Д.Р. Ортабаева: обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

T.S. Berestok: review of publications on the theme of the article, writing the article;  
I.V. Reshetov, A.D. Zikiryakhodzhaev, V.N. Galkin, M.V. Ermoshenkova: scientific editing of the article;  
N.V. Ablitsova: review of publications on the theme of the article, scientific editing of the article;  
M.Yu. Vlasova, D.R. Ortabaeva: a review of publications on the theme of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Т.С. Бересток / T.S. Berestok: <https://orcid.org/0000-0002-7261-8956>  
И.В. Решетов / I.V. Reshetov: <https://orcid.org/0000-0002-3888-8004>  
А.Д. Зикиряходжаев / A.D. Zikiryakhodzhaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>  
В.Н. Галкин / V.N. Galkin: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>  
М.В. Ермошенкова / M.V. Ermoshenkova: <https://orcid.org/0000-0002-4178-9592>  
Н.В. Аблицова / N.V. Ablitsova: <https://orcid.org/0000-0001-9509-1931>  
М.Ю. Власова / M.Yu. Vlasova: <https://orcid.org/0000-0001-7502-2288>  
Д.Р. Ортабаева / D.R. Ortabaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9146-7201>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.05.2021. Принята к публикации: 30.06.2021.

Article submitted: 20.05.2021. Accepted for publication: 30.06.2021.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-59-68



# 10 лет успеха эрибулина в лечении HER2-отрицательного мРМЖ: от рандомизированных исследований к рутинной практике

**И.В. Колядина**

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4

**Контакты:** Ирина Владимировна Колядина [irinakolyadina@yandex.com](mailto:irinakolyadina@yandex.com)

Представлен обзор исследований по оценке эффективности и безопасности химиотерапии эрибулином у больных HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы. Проанализированы результаты крупных рандомизированных исследований, выделены основные преимущества эрибулина, описаны ключевые механизмы противоопухолевой активности препарата. Представлены значимые ретроспективные исследования по оценке роли химиотерапии эрибулином в поздних и ранних линиях лечения распространенного рака молочной железы, проведен анализ работ по оценке эффективности препарата в различных клинических ситуациях (при висцеральных метастазах, поражении головного мозга, у пациентов пожилого возраста). Отражены основные результаты российских популяционных анализов по оценке эффективности и безопасности химиотерапии эрибулином в рутинной клинической практике.

**Ключевые слова:** метастатический рак молочной железы, поздние линии химиотерапии, ранние линии химиотерапии, эрибулин, висцеральные метастазы, метастазы в головной мозг, химиотерапия у пожилых больных, российский опыт использования эрибулина, эрибулин после ингибиторов CDK4/6

**Для цитирования:** Колядина И.В. 10 лет успеха эрибулина в лечении HER2-отрицательного мРМЖ: от рандомизированных исследований к рутинной практике. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):59–68. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-59-68.

## 10 years of success achieved by eribulin while treating HER2-negative mBC: from randomized studies to routine practice

**I. V. Kolyadina**

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;  
V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia;  
4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia

**Contacts:** Irina Vladimirovna Kolyadina [irinakolyadina@yandex.com](mailto:irinakolyadina@yandex.com)

The article reviews studies evaluating the efficacy and safety of eribulin chemotherapy in patients with HER2-negative advanced breast cancer. It analyzes the results derived from large randomized studies, highlights the main advantages peculiar to eribulin, and describes the key mechanisms of the antitumor activity displayed by the drug. Among those presented, there are significant retrospective studies evaluating the role of eribulin chemotherapy in late and early advanced breast cancer treatment lines, as well as an analysis of surveys aimed to evaluate the efficacy of the drug in various clinical settings (for visceral metastases, brain lesion, and in elderly patients). This article reflects the main results of Russian population analyses evaluating the efficacy and safety of eribulin chemotherapy in routine clinical practice.

**Key words:** metastatic breast cancer, late-line chemotherapy, early-line chemotherapy, eribulin, visceral metastases, brain metastases, chemotherapy in elderly patients, Russian experience of using eribulin, eribulin introduced after CDK4/6 inhibitors

**For citation:** Kolyadina I.V. 10 years of success achieved by eribulin while treating HER2-negative mBC: from randomized studies to routine practice. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(3): 59–68. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-59-68.

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — лидирующая онкопатология у женщин всего мира, вносящая максимальный вклад не только в структуру онкологической заболеваемости, но и в структуру онколетальности [1]. Проблема развития резистентности к лекарственным агентам (как эндокринотерапии, так и химиотерапии) является наиболее насущной в современной онкологии, а поиск эффективных противоопухолевых препаратов, проявляющих эффективность у пациенток с предлежанным распространенным раком молочной железы (мРМЖ), — весьма актуальным и своевременным.

Эрибулин является ингибитором полимеризации микротрубочек, синтетическим аналогом галихондрина В, одобренным для лечения мРМЖ, резистентного к антрациклам и таксанам [2–4]. Результаты крупного рандомизированного исследования III фазы EMBRACE доказали эффективность препарата у больных, получивших от 2 до 5 предшествующих линий химиотерапии по поводу мРМЖ. Применение эрибулина по сравнению с терапией по выбору врача позволило значительно увеличить общую выживаемость (ОВ) пациентов и снизить риск смерти на 19 % (13,2 мес против 10,5 мес, отношение рисков (ОР) 0,81,  $p = 0,01$ ) [5].

Результаты второго крупного рандомизированного исследования (E7389-G000-301) подтвердили преимущество химиотерапии эрибулином по сравнению с капецитабином у больных с мРМЖ, резистентным к антрациклам и таксанам; медиана ОВ составила 15,9 мес против 14,5 мес, ОР 0,88,  $p = 0,056$  [6]. В данное исследование было включено 1102 пациента с мРМЖ с предшествующей терапией антрациклами и таксанами ( $\leq 3$  линий предшествующей химиотерапии), причем 15 % больных имели HER2+ подтип заболевания. Чтобы нивелировать влияние на ОВ анти-HER2 терапии, был проведен дополнительный анализ исследования 301, в который включили только пациентов с HER2-отрицательным подтипом опухоли, которые получали эрибулин в стандартной дозе 1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла ( $n = 186$ ) или капецитабин в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> в 1–14-й дни каждые 3 нед ( $n = 206$ ) в качестве 2-й линии лечения мРМЖ. Результаты дополнительного анализа показали значимое преимущество эрибулина по сравнению с капецитабином в увеличении медианы ОВ — 16,1 мес против 13,5 мес, ОР 0,77,  $p = 0,026$ ; при этом профиль безопасности терапии был весьма благоприятным при обоих изучаемых режимах

лечения [7]. На основании убедительных результатов данных исследований эрибулин был одобрен для лечения резистентного к антрациклам и таксанам мРМЖ и занял достойное место в алгоритме лечения распространенной стадии заболевания.

## Механизмы противоопухолевого действия и факторы-предикторы высокой эффективности эрибулина при мРМЖ

По своей структуре эрибулин представляет собой синтетический аналог галихондрина В, полученного из морской губки *Halichondria okadai* [2]. Противоопухолевая активность препарата многогранна: остановка клеточного цикла происходит путем необратимой блокады эрибулином тубулиновых микротрубочек и образования функционально неактивных тубулиновых агрегатов [8]. Кроме того, у препарата описаны уникальные немитотические механизмы воздействия, а именно ремоделирование сосудистого русла опухоли, реверсия эпителиально-мезенхимального перехода и снижение способности опухолевых клеток к миграции и инвазии. В лабораторных исследованиях показано, что после однократного введения эрибулина в течение последующих 5 дней улучшалась перфузия опухоли и увеличивалась плотность микрососудистой сети; уменьшение гипоксии приводило к подавлению генов, участвующих в опухолевых сигнальных каскадах, индуцируемых гипоксией [8–10]. Кроме того, улучшение перфузии опухоли приводило и к большей противоопухолевой активности цитостатиков (в том числе применяемых после эрибулина) [8–10]. В процессе терапии эрибулином опухолевые клетки теряли свои агрессивные характеристики за счет влияния препарата на реверсию эпителиально-мезенхимального механизма путем подавления активности генов, участвующих в данном процессе [11, 12].

В 2020 г. были представлены результаты клинического исследования японских авторов о влиянии эрибулина на характер метастазирования у больных мРМЖ [13]. Химиотерапию эрибулином в стандартной дозе 1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла получили 66 больных; 25,8 % — в качестве 1-й линии, 27,2 % — в качестве 2-й линии, 47 % — в качестве 3-й и более поздних линий терапии. Возраст больных составил 35–80 лет (медиана возраста — 54 года); люминальный HER2-отрицательный рак имели 65,2 %, трижды негативный подтип — 25,8 % больных; доминирующими

сайтами метастазирования были печень (57,6 %), легкие (53 %) и кости (43,9 %), поражение головного мозга диагностировано у 19,7 % пациентов. Авторы сравнили характер прогрессирования (появление новых очагов или увеличение размеров уже имеющихся) до начала терапии эрибулином с типом прогрессирования, развившегося на фоне терапии препаратом. На фоне терапии эрибулином отмечено 2-кратное сокращение появления новых очагов (с 49 до 25 %) как у больных с люминальным раком — с 43,8 до 21,6 %, так и при трижды негативном подтипе — с 75 до 29,4 %,  $p < 0,05$ . Основным характером прогрессирования на фоне химиотерапии эрибулином стало увеличение размеров уже имеющихся очагов (с 51 до 75 %). Данное исследование, по мнению авторов, на практике подтверждает феномен реверсии эпителиально-мезенхимального перехода на фоне терапии эрибулином, проявляющийся в виде потери способности опухоли к активной инвазии и метастазированию [13].

Накопление опыта использования эрибулина в рутинной практике привело к анализу ретроспективных данных, в которых оценена эффективность и безопасность химиотерапии эрибулином в различных клинических ситуациях, многие из которых не изучались в рамках регистрационных рандомизированных исследований. Несмотря на то что ретроспективные данные не являются рандомизированными, положительный популяционный опыт применения препарата весьма ценен.

### Эффективность эрибулина в поздних линиях лечения мРМЖ: результаты реальной клинической практики

В серии ретроспективных популяционных исследований оценена эффективность и безопасность эрибулина в поздних линиях лечения у больных, получивших не менее 3 линий предшествующей химиотерапии мРМЖ. Выбор терапевтического режима в такой клинической ситуации весьма сложен: накопление резистентных клонов опухоли делает каждую последующую линию лечения менее эффективной, а ухудшение соматического статуса пациента еще больше сокращает резервы терапии. Именно поэтому выбор цитостатика, сочетающего противоопухолевую активность и благоприятный профиль безопасности, весьма востребован.

Мультицентровое ретроспективное исследование TROTTER оценило эффективность эрибулина у 113 больных мРМЖ, получивших лечение в 10 итальянских клиниках [14]. Медиана возраста больных составила 62 года, 71,7 % пациентов имели висцеральные метастазы, медиана числа предшествующих линий химиотерапии перед эрибулином составила 3 (1–10). Несмотря на значимую предлеченность пациентов, частота объективного ответа на фоне терапии эрибулином составила 24 %, уровень клинической эффективности —

35,4 %. При медиане срока наблюдения за больными 29,6 мес медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 3,3 мес, а медиана ОВ — 11,6 мес. Авторы отмечают, что эффективность химиотерапии эрибулином не зависела от биологического подтипа РМЖ, сайтов метастазирования и предшествующих линий терапии, а профиль безопасности лечения был весьма приемлемым: нежелательные явления III–IV степени тяжести включали развитие нейтропении (19,4 %), астении (3,5 %), повышения уровня печеночных ферментов (1,8 %); фебрильная нейтропения отмечена всего в 0,9 % случаев [14].

В другое крупное ретроспективное итальянское исследование ESEMPiO было включено 497 больных из 39 итальянских центров; медиана возраста — 54,5 (24–79) года [15]. В структуре биологических подтипов преобладал гормоноположительный рак (79,9 %), трижды негативный подтип имели 13 % больных, HER2+ мРМЖ — 7,1 %. Медиана числа предшествующих линий химиотерапии по поводу распространенной стадии достигла 5; эрибулин назначался в качестве 3-й линии всего у 13,1 % больных, в качестве 4-й линии — у 19,3 %, в качестве 5-й и более поздних линий терапии — в 60,4 % случаев. Медиана числа проведенных циклов терапии эрибулином составила 4 (1–20). Медиана ОВ достигла 12,6 мес при назначении эрибулина в 3-й линии, 11,5 мес — в 4-й линии, и составила 9,7 мес при назначении в 5-й и более поздних линиях лечения. Авторы отмечают благоприятный профиль безопасности лечения эрибулином; отмена химиотерапии вследствие токсичности была редка (всего 9,2 % случаев) [15].

В 2021 г. были представлены результаты крупного мультицентрового ретроспективного исследования, в котором 272 пациента получали химиотерапию эрибулином с ноября 2019 г. по октябрь 2020 г. в 9 институтах Китая [16]. Медиана числа предшествующих эрибулину линий химиотерапии составила 4 (2–5); 94,9 % больных получали ранее таксаны, 82,7 % — антрациклины. Медиана возраста больных — 52 (28–78) года, рецидивирующий РМЖ был в 90 % случаев, люминальный HER2-отрицательный и трижды негативный подтипы были диагностированы в 55,5 и 32,7 % случаев соответственно. Висцеральные метастазы доминировали (у 79,4 % пациентов), включая поражение печени (51,8 %) и легких (47,4 %); поражение 3 зон и более имели 55,1 % пациентов. Медиана ВБП составила 4,1 мес, уровень объективного ответа — 17,6 %, клинической эффективности — 24,6 %, стабилизация заболевания отмечена в 44,1 % случаев. Среди прогностических факторов авторами выделены число сайтов метастазирования (1–2 против  $\geq 3$  — медиана ВБП 5,3 мес против 3,6 мес соответственно,  $p = 0,023$ ), а также предшествующая терапия таксанами  $\geq 6$  мес против  $< 6$  мес до начала терапии эрибулином (медиана ВБП — 6,5 мес

против 3,7 мес,  $p = 0,048$ ). Профиль безопасности терапии был весьма благоприятным: наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени тяжести были нейтропения (18 %), лейкопения (5,5 %) и анемия (1,1 %); случаи нейропатии были редки (всего 1,1 %); редукция дозы эрибулина потребовалась всего в 7 % случаев [16].

Таким образом, использование эрибулина в поздних линиях лечения мРМЖ демонстрирует хороший баланс между эффективностью и безопасностью терапии. Несмотря на предлеченность больных, химиотерапия эрибулином позволяет получить объективный ответ у 20–25 % пациентов, отсрочить время до последующего прогрессирования (медиана ВБП до 4,0 мес) и продлить жизнь пациентам (медиана ОВ около 1 года) при сохранении ее качества.

### Эффективность эрибулина в ранних линиях лечения мРМЖ: результаты реальной клинической практики

Хороший баланс между противоопухолевой активностью и безопасностью терапии, а также эффективность эрибулина вне зависимости от биологического подтипа опухоли и сайтов метастазирования привели к активному накоплению опыта использования препарата в более ранних линиях лечения мРМЖ.

В мультицентровом наблюдательном исследовании VESPRY изучена эффективность эрибулина у 118 больных мРМЖ в качестве 3-й линии терапии [17]; медиана возраста женщин составила 58 лет, медиана числа проведенных циклов эрибулина — 5,5 (1–26). Авторы отмечают высокую эффективность препарата при всех клинических ситуациях. Медиана ВБП составила 5,5 мес в общей группе, 5,2 мес — в подгруппе пациентов с трижды негативным раком, 6,1 мес — у больных старше 65 лет, и 5,5 мес — при висцеральном поражении. Максимальный уровень объективных ответов зафиксирован при поражении центральной нервной системы (16 %) и метастатическом поражении печени (14,9 %) [17].

Весьма интересны результаты ретроспективного исследования TETRIS с включением 44 больных мРМЖ с трижды негативным подтипом; лечение эрибулином в качестве 2-й линии химиотерапии по поводу распространенной стадии проводилось с января 2013 г. по сентябрь 2019 г. в 14 центрах Италии [18]. Медиана возраста больных — 51 год, висцеральные метастазы имели 50 % пациенток, 2 и более сайта метастазирования — 71 %. Рецидивирующий РМЖ был у 89 % женщин; предшествующая химиотерапия (нео/адьювантное лечение или 1-я линия терапии мРМЖ) включала таксаны (86 %), антрациклины (61 %), карбоплатин (32 %), капецитабин (14 %); в 43 и 27 % случаев применялись 2- и 3-компонентные комбинации цитостатиков. По данным авторов, медиана ВБП на фоне предшес-

твующей 1-й линии химиотерапии составила 7 мес, на фоне терапии эрибулином в качестве 2-й линии — 3,5 мес, однолетняя ВБП — 16,7 %. Медиана ОВ равнялась 11,9 мес, 1 и 2 года пережили 43 и 12,7 % пациенток соответственно. Частичный ответ на терапию эрибулином имели 18,2 % больных, стабилизация была зафиксирована в 22,7 % случаев. Было отмечено, что пациентки с длительным ответом на предшествующую (1-ю) линию химиотерапии по поводу мРМЖ (срок до прогрессирования >10 мес) имели хороший ответ и на терапию эрибулином (ВБП >12 мес отмечена в 43 % случаев). При этом длительность ответа на 1-ю линию лечения до эрибулина (>6 мес против <6 мес) значимо коррелировала и с ОВ: однолетняя ОВ составила 58,7 % против 26,8 %, а 2-летняя — 14 % против 8,9 % в пользу пациенток с длительным ответом на предшествующее лечение,  $p = 0,02$ . Кроме того, статус ECOG на момент старта терапии эрибулином оказался вторым значимым прогностическим фактором: одно- и 2-летняя ОВ достигла 63,6 и 27,3 % (при статусе ECOG 0) против 26,7 и 0 % (при статусе ECOG 1–2),  $p = 0,003$  [18].

Крупный опыт использования эрибулина в ранних линиях лечения был представлен в 2021 г. S. Mougalian и соавт.: в анализ вошло 513 женщин с мРМЖ, получивших лечение эрибулином в США с января 2011 г. по декабрь 2017 г. [19]. Медиана возраста больных составила 59 лет, в статусе ECOG 0–1 были 61 % пациенток, поражение печени и легких имели 57 и 67 % пациенток соответственно, метастазы в головной мозг отмечены в 4,3 % случаев, трижды негативный рак диагностирован у 49,9 % пациенток. Эрибулин назначался в качестве 3-й линии химиотерапии мРМЖ в 78 % случаев; медиана продолжительности терапии составила 5,5 мес для общей группы и 5,4 мес — для подгруппы трижды негативного РМЖ. Авторы отмечают, что терапия эрибулином была весьма эффективной как для общей группы (уровень объективного ответа достиг 54,4 %, медиана ВБП — 6,1 мес, медиана ОВ — 10,6 мес), так и для подгруппы трижды негативного РМЖ (уровень объективного ответа — 55,1 %, медиана ВБП — 5,8 мес, медиана ОВ — 9,8 мес); 1 год без прогрессирования пережили 19,2 % больных в общей группе и 15,4 % пациенток с трижды негативным подтипом. Показатели одно-, 2- и 3-летней ОВ составили 43,9, 23,9 и 13,8 % (общая группа) и 40,3, 17,6 и 9 % (подгруппа трижды негативного мРМЖ) [19].

Максимальный опыт применения эрибулина имеет Япония; в 2020 г. были представлены результаты крупнейшего национального ретроспективного исследования NCT02371174 по оценке эффективности и безопасности химиотерапии эрибулином у 637 пациентов, получивших лечение с 2014 по 2016 г. и прослеженных не менее 2 лет [20]. Пациенты в исследовании получили лечение эрибулином в качестве 1-й и 2-й линии

химиотерапии мРМЖ в половине случаев (142 и 177 больных соответственно), препарат назначался в качестве 3-й и последующих линий у 317 пациентов. Преобладали больные с люминальным HER2-отрицательным раком (72,5 %), трижды негативный рак диагностирован в 24,6 % случаев; среди сайтов метастазирования доминировали метастазы в кости (56,4 %), печень (48 %) и легкие (40,2 %). Интересно, что только 56,5 % пациентов, перенесших терапию эрибулином, были в статусе ECOG 0, в каждом 3-м случае был отмечен статус ECOG 1, у 6 % больных – ECOG 2; в исследование было включено также 5 (0,8 %) пациентов в статусе ECOG 3. Среднее число полученных циклов эрибулина составило 7,7 (от 1 до 36; медиана – 5), медиана относительной интенсивности дозы эрибулина – 0,74; редукция дозы препарата потребовалась 16 % больных. Медиана ОВ в общей группе пациентов составила 15,6 мес; 1 и 2 года пережили 58,2 и 35,9 % больных соответственно. Для пациентов, получивших препарат в 1-й линии химиотерапии, данные показатели составили 22,8 мес (медиана ОВ), 71,6 и 48,3 % (одно- и 2-летняя ОВ); в случае применения эрибулина во 2-й линии – 16,3 мес, 58,2 и 37 % соответственно, а при назначении в 3-й и последующих линиях – 12,6 мес, 52 и 29,5 % соответственно. Авторы отмечают благоприятный профиль безопасности лечения; нежелательные явления  $\geq$  III степени тяжести отмечены у 61,7 % больных, среди которых доминировала нейтропения (49,5 %) [20].

Таким образом, использование эрибулина в ранних линиях лечения мРМЖ позволяет получить максимально высокие результаты лечения; чрезвычайно важно, что препарат демонстрирует эффективность при разных сайтах метастазирования и различных биологических подтипах РМЖ, что делает его универсальным в различных клинических ситуациях.

### Эффективность эрибулина при висцеральных метастазах

Поражение висцеральных органов – весьма неблагоприятный фактор прогноза, особенно в случае дебюта манифестации мРМЖ. Причем поражение печени является весьма агрессивным сайтом метастазирования, 2-кратно повышая риск смерти у больных РМЖ [21]. Именно поэтому интерес к оценке эффективности различных противоопухолевых агентов, включая эрибулин, у больных с висцеральным метастазированием весьма высок.

В 2020 г. были представлены дополнительные данные рандомизированных исследований 301 и 305, а именно анализ выживаемости больных при различных сайтах метастазирования [22]. Пациенты были разделены на подгруппы в соответствии с локализацией опухолевых очагов (кости/печень/лимфатические узлы/легкие); также выделена подгруппа мягкотканых метастазов, куда вошли больные с поражением

грудной стенки, кожи или молочной железы. В анализ включено 1864 больных (762 – из исследования 301 и 1102 – из исследования 305), из которых получили химиотерапию эрибулином 1062 пациентки, контрольная группа получала капецитабин или терапию по выбору врача. Авторы отметили преимущество в ОВ у больных, получивших лечение эрибулином по сравнению с контрольной группой – 14,9 мес против 12,9 мес, ОР 0,86; различия были значимы при метастазах в кости – 14,6 мес против 12,5 мес, ОР 0,76; при метастазах в лимфатические узлы – 14,4 мес против 11,8 мес, ОР 0,82; при мягкотканых очагах – 15,5 мес против 11,2 мес, ОР 0,81 и, что наиболее существенно, при метастазах в печени – 13,4 мес против 11,3 мес, ОР 0,84. Интересно, что при анализе биологических подтипов оказалось, что у больных с люминальным HER2-отрицательным раком статистически значимое преимущество эрибулина в увеличении ОВ отмечено для больных с метастазами в печени (14,4 мес против 12,5 мес, ОР 0,81) и с костными очагами (14,7 мес против 13,5 мес, ОР 0,79), в то время как при гормоноотрицательном РМЖ значимая пролонгация ОВ при терапии эрибулином по сравнению с контрольной группой отмечена практически во всех подгруппах, включая метастазы в кости (13,8 мес против 8,6 мес, ОР 0,62), легкие (11,3 мес против 8,7 мес, ОР 0,77), лимфатические узлы (11,6 мес против 8,8 мес, ОР 0,69), мягкотканые очаги – 12,2 мес против 8,7 мес, ОР 0,70. Очень примечательно, что доля изменения суммы диаметров таргетных очагов при терапии эрибулином была весома как при висцеральном поражении (66 % – при метастазах в печени, 63 % – при метастазах в легкие), так и при невисцеральном поражении (68 % – при поражении лимфатических узлов, 65 % – при мягкотканых метастазах). Таким образом, авторы доказали эффективность эрибулина (как непосредственную, так и долгосрочную) при различных локализациях метастазов, в том числе при поражении печени и легких [22].

Отдельный анализ эффективности различных режимов химиотерапии при висцеральных метастазах был проведен S. Kazmi и соавт. в 2020 г. [23]. Для анализа использована электронная база данных Cancer Treatment Centers of America (CTCA) с 01.2012 по 10.2018 с включением 443 больных. Все больные в исследовании имели подтвержденный мРМЖ с поражением легких и/или печени, получали в качестве 3-й линии лечения эрибулин ( $n = 229$ ), гемцитабин ( $n = 134$ ) или капецитабин ( $n = 80$ ). Следует отметить, что по ключевым характеристикам группы пациенток, получивших лечение различными цитостатиками, были очень схожи. Медиана возраста больных составила 55 лет; статус ECOG 0–1 имели 69 % больных; гормоноположительный HER2-отрицательный мРМЖ имели большинство больных (62 %), трижды негативный рак – 29 %. При сравнении результатов лечения больных

авторы отмечают, что в общей группе медиана ОВ была максимальной у пациенток, получивших терапию эрибулином, по сравнению с гемцитабином и капецитабином (9,8 мес против 7,2 мес против 9,1 мес соответственно). У пациенток с трижды негативным раком эрибулин демонстрирует тренд в увеличении выживаемости по сравнению с гемцитабином (ОР 0,82) и капецитабином (ОР 0,77), в то время как у пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным мРМЖ отмечено преимущество эрибулина только перед гемцитабином (ОР 0,69), но не перед капецитабином (ОР 1,04). Авторы проанализировали показатели одно- и 2-летней ОВ и получили интересные результаты: при терапии эрибулином данные показатели были максимально высоки как в общей группе пациенток (38 и 7 % соответственно), так и при трижды негативном подтипе (35 и 8 % соответственно) и гормоноположительном HER2-отрицательном раке (42 и 7 % соответственно). При терапии гемцитабином показатели ОВ в общей группе оказались ниже по сравнению с эрибулином (30 и 7 % соответственно), так же как и у больных с трижды негативным раком (31 и 3 %) и люминальным РМЖ (27 и 3 % соответственно). При терапии капецитабином полученные показатели одно- и 2-летней ОВ также уступали эрибулину: в общей группе больных — 30 и 10 % соответственно, у больных с трижды негативным раком — 25 и 15 % соответственно, и при люминальном HER2-отрицательном варианте — 24 и 7 % соответственно. Таким образом, монотерапия эрибулином в качестве 3-й линии лечения в рутинной практике оказалась эффективнее гемцитабина и капецитабина при висцеральных метастазах вне зависимости от биологического подтипа опухоли [23].

### Эффективность эрибулина при метастазах в головной мозг

Число больных РМЖ с поражением головного мозга прогрессивно увеличивается год за годом, что, с одной стороны, связано с улучшением возможностей диагностики, а с другой — с увеличением продолжительности жизни пациентов с распространенной стадией и «доживанием» их до манифестации церебральных метастазов. Метастазы в головной мозг являются наиболее неблагоприятным сайтом метастазирования при РМЖ с точки зрения как течения и симптомов заболевания, так и прогноза, поэтому поиск эффективных цитостатиков с благоприятным профилем безопасности становится весьма актуальной задачей [24].

Эффективность эрибулина у больных с метастазами в головной мозг изучена в нескольких ретроспективных исследованиях. Так, в исследовании A. Fabi и соавт. терапия эрибулином проведена 78 больным мРМЖ, из которых 18 имели метастазы в головной мозг; клиническая эффективность препарата в цереб-

ральных очагах достигала 47 % и не зависела от биологического подтипа опухоли [25].

Схожие данные представлены в работе испанских коллег: у 20 из 95 больных мРМЖ, получивших лечение эрибулином, были выявлены метастазы в головной мозг. Частичный ответ и стабилизацию интракраниальных очагов имели 20 и 25 % больных соответственно [26].

Заслуживают особого внимания результаты итальянского популяционного исследования EBRAIM, в котором эффективность терапии эрибулином изучена у 34 больных РМЖ с поражением головного мозга [27]; следует отметить, что в большинстве случаев (65 %) эрибулин применялся во 2-й или 3-й линии лечения. Когорта пациенток была молодой (медиана возраста — 49 лет), висцеральные метастазы имели 91 % пациенток, люминальный HER2-отрицательный и трижды негативный подтипы опухоли были диагностированы в 58,8 и 29,4 % случаев соответственно. Менее 50 % пациенток имели единичные церебральные очаги, у 47 % больных отмечено множественное поражение головного мозга, у 5,8 % — лептоменингеальное поражение; лучевое лечение на область головного мозга использовано в 67,6 % случаев перед началом химиотерапии эрибулином. Лечение оказалось весьма продуктивным: клиническая эффективность получена у половины больных; объективный ответ отмечен в 26 % случаев, включая полный ответ у 9 % больных; стабилизацию болезни имели 23 % пациенток. Ответ на терапию эрибулином по интракраниальным очагам был также весом: объективный ответ имели 14 % больных (включая полный регресс метастазов в 7 % случаев), стабилизацию процесса — 34 %. Клиническая эффективность была стойкой (в течение 3 и 6 мес) у 41 и 21 % пациенток соответственно, а у пациентки с лептоменингеальным процессом частичный ответ на терапию эрибулином сохранялся на протяжении 9,2 мес. Медиана времени до появления новых интракраниальных метастазов составила 5 мес, до экстракраниального прогрессирования — 4 мес. Авторы отмечают весьма благоприятный профиль безопасности лечения эрибулином: нейтропения III–IV степени тяжести отмечена у 29 % больных; другие нежелательные явления отмечены менее чем в 10 % случаев [27].

### Эффективность эрибулина у пациенток пожилого возраста

Лечение мРМЖ у больных пожилого возраста представляется весьма нетривиальной задачей современной онкологии; назначение цитостатической терапии требует соблюдения особого баланса между эффективностью и безопасностью лечения. Именно поэтому результатам лечения эрибулином больных старшей возрастной группы уделяется особое внимание как в рамках рандомизированных исследований, так и при анализе ретроспективных данных.

Оценка эффективности терапии эрибулином в разных возрастных группах была проведена в объединенном анализе данных из 3 рандомизированных исследований (EMBRACE, исследование 201 и 211) [28]; 827 больных получили терапию эрибулином, среди которых 253 больных были моложе 50 лет, 289 — в возрасте 50–59 лет, 206 — в возрасте 60–69 лет, 79 — в возрасте  $\geq 70$  лет [9]. Анализ не показал различий в эффективности терапии эрибулином в данных возрастных группах: медиана ОВ составила 11,8; 12,3; 11,7 и 12,5 мес соответственно,  $p = 0,82$ . Схожими в различных возрастных группах были медиана ВБП (3,5; 2,9; 3,8 и 4,0 мес соответственно,  $p = 0,42$ ), уровень достижения объективного ответа (12,7; 12,5; 6,3 и 10,1 % соответственно) и клиническая эффективность (20,2; 20,8; 20,4 и 21,5 % соответственно). Важно, что частота развития нежелательных явлений также была идентичной в разных возрастных группах. Таким образом, эффективность и безопасность терапии эрибулином у больных в возрасте  $\geq 70$  лет соответствует таковой в других возрастных группах, что делает не только возможным, но и целесообразным применение препарата в данной клинической ситуации [28].

В 2017 г. были представлены результаты крупного ретроспективного исследования REPROLINE, в котором 446 больных мРМЖ получили химиотерапию эрибулином в 12 онкологических клиниках Франции в период с октября 2014 г. по февраль 2017 г. [29]. Авторами выделены 2 группы больных: в возрасте до 70 лет ( $n = 363$ ) и старше 70 лет ( $n = 83$ ); группы были сопоставимы по характеристикам опухолей, числу зон опухолевого поражения и предшествующих линий химиотерапии (медиана — 2). В обеих группах пациенты получили одинаковое число циклов терапии эрибулином (медиана — 4) и имели идентичные результаты эффективности. Так, медиана ВБП у пациенток пожилого возраста и более молодой группы составила 3,7 мес против 3,67 мес, ОР 0,972; медиана ОВ — 10,7 мес против 10,7 мес, ОР 0,997. Профиль нежелательных явлений был весьма схож между группами; нейтропения III–IV степени была отмечена у 22,9 % (больных моложе 70 лет) против 15,7 % (старше 70 лет), слабость — у 6,5 % против 13,3 %, нейротоксичность — у 4,4 % против 3,6 %; терапия эрибулином была прекращена из-за токсичности у 9,6 % больных в каждой группе. Таким образом, авторы подчеркивают, что эффективность химиотерапии эрибулином не зависит от возраста пациенток, а у больных старшей возрастной группы лечение является не только эффективным, но и безопасным [29].

Аналогичные данные представлены R. Lusa и соавт. в 2020 г. [30]; в наблюдательном исследовании была оценена эффективность и безопасность терапии эрибулином у больных старше 70 лет с резистентным к антрациклам и таксанам мРМЖ; эрибулин вводился

в дозе 1,23 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. Частичный ответ на терапию имели 18 % больных, стабилизацию болезни — 40 %; медиана ВБП и ОВ в данном исследовании составила 3,2 и 12,8 мес. Интересным нюансом данного исследования была оценка динамики уровня маркера крови СА 15–3 в процессе терапии эрибулином; авторы отметили, что снижение уровня СА 15–3 более чем на 50 % ассоциируется с увеличением ВБП. Кроме того, терапия эрибулином приводила к уменьшению болевого синдрома и улучшению качества жизни у 47 % больных согласно анализу с применением опросника EORTC QLQ-C30 [30].

В 2020 г. был представлен объединенный анализ 5 исследований с включением 301 больной старшей возрастной группы ( $\geq 70$  лет), получившей лечение эрибулином по поводу мРМЖ [31]. Объективный ответ на терапию эрибулином достигнут у 23,2 % больных, контроль болезни — у 47 %; медиана ВБП и ОВ составила 4,8 и 13,1 мес соответственно. Профиль безопасности лечения был довольно благоприятным; частота нежелательных явлений III–IV степени была невысока: нейтропения отмечена у 0–49 %, слабость — у 5,0–16,5 %, нейротоксичность — у 0–10,1 %. Редукция дозы эрибулина потребовалась в 40 % случаев. Авторы резюмируют, что профиль эффективности и безопасности химиотерапии эрибулином у пациентов пожилого возраста соответствует общепопуляционному; препарат демонстрирует хороший баланс между эффективностью и безопасностью при предлеченном мРМЖ [31].

### Российский опыт использования эрибулина в рутинной практике

Накопление опыта использования эрибулина в рутинной практике онкологов России позволило провести крупный популяционный анализ эффективности и безопасности терапии препаратом у 459 российских женщин из 44 федеральных и муниципальных лечебных учреждений нашей страны с 2014 по 2018 г. [32]. Все пациентки имели мРМЖ и получали терапию эрибулином в соответствии с зарегистрированными в РФ показаниями к применению препарата (2-я и последующие линии химиотерапии предлеченного антрациклами и таксанами мРМЖ) в стандартном режиме — 1,4 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла. В российском исследовании 83 % больных имели HER2-отрицательный рак (49,9 % — люминальный подтип и 33,1 % — трижды негативный); висцеральное поражение диагностировано у большинства больных (73 %), причем метастатическое поражение 3 зон и более отмечено в 41,6 % случаев. Предшествующая химиотерапия антрациклами и таксанами использовалась у 94 % больных, в 38 % случаев пациенты также получали капецитабин; медиана числа предшествующих линий лечения по поводу мРМЖ — 2. Объективный эффект

на фоне терапии эрибулином отмечен в 20,5 % случаев (полный ответ — 3,2 %, частичный — 17,3 %); стабилизацию заболевания имели 52,7 % женщин, причем в 20 % случаев — длительностью >6 мес. Частота объективного ответа в группе люминальных опухолей была выше по сравнению с трижды негативными опухолями: 23,5 % против 15,8 %; контроль роста опухоли — 76,9 % против 67,8 % соответственно;  $p < 0,05$ . Медиана ВБП составила 4,83 мес (5,17 мес — при люминальном раке и 4,0 мес — при трижды негативном подтипе). Следует отметить, что максимальная эффективность препарата отмечена при использовании в ранних линиях лечения ( $\leq 3$  линии): частота объективного ответа и контроля роста опухоли достигла 24,2 и 82,2 % соответственно, а медиана ВБП составила 5,07 мес; при применении эрибулина в 4-й и последующих линиях уровень объективного ответа составил 15,4 %, контроль роста опухоли — 58,6 %, а медиана ВБП — 4,27 мес,  $p < 0,05$ . Кроме того, в 19 % случаев была отмечена «особая чувствительность» к эрибулину: объективный ответ имели 48,6 % больных, длительную стабилизацию сроком 8 мес и более — 51,4 %; причем данный феномен не зависел от биологического подтипа опухоли и локализации метастазов. Профиль безопасности терапии эрибулином был благоприятным; редукция дозы на 1 уровень потребовалась всего в 14 % случаев [32].

Благодаря крупной выборке российских женщин, получивших лечение эрибулином в рамках рутинной клинической практики, были проведены важные анализы эффективности и безопасности в различных клинических ситуациях, в том числе у пациенток пожилого возраста и у больных с метастазами в головной мозг. В российском объединенном анализе была весьма весомой группа больных старше 60 лет (133 случая, 24,6 %); эффективность эрибулина у пациенток пожилого возраста была идентична таковой у больных моложе 60 лет. Так, частота объективного ответа составила 18,8 % против 21,3 %, медиана ВБП — 4,27 мес против 5,1 мес,  $p = 0,156$ . Профиль безопасности терапии был благоприятным и не зависел от возраста женщин [32].

Особый интерес представляет анализ подгруппы больных ( $n = 35$ ) с метастатическим поражением головного мозга [33]; медиана возраста женщин составила 52 года, в большинстве случаев (68,6 %) пациентки имели 2 и более зоны метастатического поражения, лучевая терапия на область головного мозга (дистанционная или стереотаксическая) использована в 62,8 % случаев до начала лечения эрибулином и в 5,8 % случаев — во время химиотерапии эрибулином. Клиническая эффективность терапии эрибулином у больных с метастазами в головной мозг составила 48,6 %, включая частичный ответ у 20 % больных; стабилизация болезни отмечена у 62,9 % больных, контроль роста

опухоли — в 82,9 % случаев. Очень важно, что эффективность терапии эрибулином не зависела от применения лучевой терапии на область головного мозга; медиана ВБП в общей группе — 4,1 мес, у пациенток после лучевой терапии — 4,1 мес, без лучевой терапии — 3,47 мес,  $p = 0,798$ . Таким образом, применение эрибулина при метастазах в головной мозг абсолютно оправдано, препарат продемонстрировал свою эффективность в ретроспективном анализе на российской популяции больных [33].

Второй объединенный российский анализ по применению эрибулина в рутинной практике представлен в 2021 г. и касался только пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным мРМЖ, которые ранее получали ингибиторы CDK4/6 [34]. В анализ включено 54 больных, которые получали лечение эрибулином в 24 онкологических учреждениях нашей страны в течение последних лет. Все пациенты имели люминальный HER2-отрицательный мРМЖ, по поводу которого получали комбинированную эндокринотерапию с ингибиторами CDK4/6 (палбоциклибом или рибоциклибом), на фоне которой имели прогрессирование (в первые 6 мес — в 51,9 % случаев, а в срок от 6 до 38 мес — в 48,1 % случаев). Медиана возраста больных составила 56 лет; 75,9 % пациенток имели рецидивирующий рак, 24,1 % — первично-диссеминированный РМЖ; химиотерапия антрациклинами и таксанами предшествовала эрибулину в 94,4 % случаев, висцеральные метастазы на момент начала терапии эрибулином имели 89,1 % пациенток (метастазы в печень — 65,5 %, в легкие — 52,8 %), опухолевое поражение головного мозга — 7,5 % больных. Следует отметить, что у большинства пациенток (90,7 %) эрибулин применялся в начальных линиях терапии гормоноположительного HER2-отрицательного мРМЖ: во 2-й линии — у 61,1 %, в 3-й линии — у 29,6 %, в поздних линиях (4-я и 5-я) эрибулин назначался крайне редко — всего у 7,4 и 1,9 % пациенток соответственно. Число проведенных курсов химиотерапии эрибулином составило от 1 до 44, медиана — 8, среднее число — 10,5. При медиане срока наблюдения за больными 11,5 (3–36) мес авторами получены следующие результаты: частичный ответ отмечен в 24,4 % случаев, стабилизация — в 66,7 % случаев, прогрессирование — у 8,9 % больных. Медиана ВБП на фоне терапии эрибулином составила 10,0 мес; 6-месячная, одно- и 2-летняя ВБП — 79,5; 44,8 и 26,5 % соответственно. При медиане наблюдения 11,5 мес остаются живы 92,6 % больных, а 55,6 % пациенток продолжают химиотерапию эрибулином. Чрезвычайно важно, что препарат оказался эффективным вне зависимости от возраста больных, полученного ранее лечения, наличия висцеральных метастазов и поражения печени. Профиль безопасности был благоприятным; нежелательные явления отмечены у 34,5 % больных, что потребовало коррекции дозы в 18,5 % случаев [34].

Результаты представленного объединенного наблюдательного российского исследования перекликается с данными крупного американского наблюдательного исследования EMPOWER, в котором 395 пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным РМЖ получали эрибулин после прогрессирования на фоне применения ингибиторов CDK4/6 [35]. В группе больных, получивших химиотерапию эрибулином в соответствии с зарегистрированными в США показаниями (3-я линия химиотерапии по поводу распространенной стадии, после антрациклинов и таксанов), было 135 пациенток, которые в 92,6 % случаев имели висцеральные метастазы. Авторами отмечена высокая эффективность эрибулина в такой сложной клинической ситуации: объективный ответ отмечен в 26,7 %, клиническая эффективность – в 54,1 % случаев, медиана ВБП не была достигнута, а показатель 6-месячной ВБП составил 70,4 % [34, 35].

### Заключение

Таким образом, результаты объединенных российских анализов демонстрируют эффективность эрибулина в различных клинических ситуациях: у пациенток с предлеченным РМЖ, с висцеральными метастазами и поражением головного мозга, в разных возрастных группах (включая пожилых пациенток), а также у больных с гормонорезистентным вариантом заболевания после прогрессирования на фоне терапии ингибиторами CDK4/6. Эти данные весьма схожи не только с результатами проведенных ранее регистрационных рандомизированных исследований, но и с результатами популяционных анализов. География проведения ретроспективных исследований по оценке эффективности химиотерапии эрибулином в рутинной практике весьма широка, что еще раз подтверждает сохраняющийся высокий интерес к препарату онкологов всего мира.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен (РУ ЛП-001782 от 28.07.2012, с изменениями от 29.11.2018). [Instructions for the medical use of the drug Halaven (RU LP-001782 of 28.07.2012, with changes of 29.11.2018). (In Russ.)].
3. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E. et al. 5<sup>th</sup> ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020;31(12):1623–49. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
4. Жукова Л.Г., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э. и др. Рак молочной железы. Современная онкология 2021;23(1): 5–40. [Zhukova L.G., Andreeva Yu.Yu., Zavalishina L.E. et al. Breast cancer. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2021;23(1):5–40. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200823.
5. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D. et al. Eribulin monotherapy *versus* treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6.
6. Kaufman P.A., Awada A., Twelves C. et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate *versus* capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015;33(6):594–601.
7. Pivot X., Im S., Guo M. et al. Subgroup analysis of patients with HER2-negative metastatic breast cancer in the second-line setting from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesylate *versus* capecitabine. *Breast Cancer* 2018;25(3):370–4. DOI: 10.1007/s12282-017-0826-4.
8. Cortes J., Schoffski P., Littlefield B. Multiple modes of action of eribulin mesylate: Emerging data and clinical implication. *Cancer Treat Rev* 2018;70:190–8.
9. Funahashi Y., Okamoto K., Adachi Y. et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci* 2014;105(10):1334–42.
10. Ozawa Y., Okamoto K., Adachi M. et al. Suppression of metastasis and improvement of drug distribution by eribulin mesylate. Presented at: EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, November 18–21, 2014, Spain, Barcelona.
11. Yoshida T., Ozawa Y., Kimura T. et al. Eribulin mesylate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states. *Br J Cancer* 2014;110:1497–505.
12. Dezs Z., Oestreicher J., Weaver A. et al. Gene expression profiling reveals epithelial mesenchymal transition (EMT) genes can selectively differentiate eribulin sensitive breast cancer cells. *PLoS One* 2014;9:e106131.
13. Takaaki F., Shoko T., Yuko N. et al. Eribulin suppresses new metastases in patients with metastatic breast cancer. *In Vivo* 2020;34:917–21. DOI: 10.21873/in vivo.11858.
14. Garrone O., Montemurro F., Saggia Ch. et al. Eribulin in pretreated metastatic breast cancer patients: results of the TROTTER trial – a multicenter retrospective study of eribulin in real life. *SpringerPlus* 2016;5:59. DOI: 10.1186/s40064-016-1700-0.
15. Barni S., Fontanella C., Livraghi L. et al. A broad Italian experience with eribulin mesylate in metastatic breast cancer patients: the ESEMPIO study. Abstract e11539. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.e11539.
16. Zhao Y., Xie N., Li W. et al. Real-world effectiveness of eribulin in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer in China: a multicenter retrospective study. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:1–13. DOI: 10.1177/17588359211030210.
17. Adamo V., Ricciardi G., Giuffrida D. et al. Eribulin mesylate use as third-line therapy in patients with metastatic breast cancer (VESPRY): a prospective, multicentre, observational study. *Ther Adv Med Oncol* 2019;11:1–7. DOI: 10.1177/1758835919895755.
18. Krasniqi E., Pizzuti L., Valerio M. et al. Second-line eribulin in triple negative metastatic breast cancer patients. Multicentre retrospective study: The TETRIS Trial. *Int J Med Sci* 2021;18(10):2245–50. DOI: 10.7150/ijms.54996.
19. Mougalian S., Kish J., Zhang J. et al. Effectiveness of eribulin in metastatic breast cancer: 10 years of real-world clinical experience in the United States. *Adv Ther* 2021;38:2213–25. DOI: 10.1007/s12325-020-01613-6.

20. Inoue K., Takahashi M., Mukai H. et al. Effectiveness and safety of eribulin in Japanese patients with HER2-negative, advanced breast cancer: a 2-year post-marketing observational study in a real-world setting. *Invest New Drugs* 2020;38(5):1540–9. DOI: 10.1007/s10637-019-00890-546.
21. Haeyoung K., Doo Ho Ch., Won P. et al. Prognostic factors for survivals from first relapse in breast cancer patients: analysis of deceased patients. *Radiat Oncol J* 2013;31(4):222–7. DOI: 10.3857/roj.2013.31.4.222.
22. O'Shaughnessy J., Cortes J., Twelves C. et al. Efficacy of eribulin for metastatic breast cancer based on localization of specific secondary metastases: a post hoc analysis. *Sci Rep* 2020;10:11203. DOI: 10.1038/s41598-020-66980-0.
23. Kazmi S., Chatterjee D., Raju D. et al. Overall survival analysis in patients with metastatic breast cancer and liver or lung metastases treated with eribulin, gemcitabine, or capecitabine. *Breast Cancer Res Treat* 2020;184:559–65. DOI: 10.1007/s10549-020-05867-0.
24. Saunus J.M., McCart Reed A.E., Leong Lim Zh., Lakhani S.R. Breast cancer brain metastases: clonal evolution in clinical context. *Int J Mol Sci* 2017;18(1):152. DOI: 10.3390/ijms18010152.
25. Fabi A., Moscetti L., Ciccarese M. et al. Eribulin in heavily pretreated metastatic breast cancer patients and clinical/biological feature correlations: impact on the practice. *Future Oncol* 2015;11(3):431–8. DOI: 10.2217/fon.14.271.
26. Sirvén M., Fernández-Ortega A., Stradella A. et al. Real-world efficacy and safety of eribulin in advanced and pretreated HER2-negative breast cancer in a Spanish comprehensive cancer center. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019;20(1):68. DOI: 10.1186/s40360-019-0367-x.
27. Fabi A., Terrenato I., Vidiri A. et al. Eribulin in brain metastases of breast cancer: outcomes of the EBRAIM prospective observational trial. *Future Oncol* 2021;17(26):3445–56. DOI: 10.2217/fon-2021-0300.
28. Muss H., Cortes J., Vahdat L. et al. Eribulin monotherapy in patients aged 70 years and older with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2014;19(4):318–27. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0282.
29. Martin-Babau J., Robert M., Seegers V. et al. Eribulin is safe and efficient in metastatic breast cancer in elderly patients. Results from the REPROLINE multicentric retro-prospective cohort. Available at: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)37723-1/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)37723-1/pdf).
30. Luca R., Alu M., Genova G. et al. Use of eribulin mesylate as second-line therapy in elderly patients with HER2 negative metastatic breast cancer (MBC): efficacy, tolerability and quality of life. *Eur Rev Med Pharm Sci* 2020;24:12727–34.
31. Pedersini R., Mauro P., Amoroso V. et al. Efficacy of eribulin mesylate in older patients with breast cancer: a pooled analysis of clinical trial and real-world data. *J Geriatr Oncol* 2020;11(6):976–81. DOI: 10.1016/j.jgo.2020.03.021.
32. Горбунова В.А., Колядина И.В., Коваленко Е.И. и др. Эффективность и безопасность эрибулина при HER2-отрицательном метастатическом раке молочной железы: данные многолетнего опыта из реальной клинической практики в России. *Современная онкология* 2019;21(1):12–23. [Gorbunova V.A., Kolyadina I.V., Kovalenko E.I. et al. Efficacy and safety of eribulin in HER2-negative metastatic breast cancer: data from many years of experience from real clinical practice in Russia. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2019;21(1):12–23. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2019.1.190250.
33. Колядина И.В., Булавина И.С., Петкау В.В. и др. Потенциал использования эрибулина при метастатическом поражении головного мозга у больных раком молочной железы: научные предпосылки и российский клинический опыт. *Современная онкология* 2019;21(2):17–24. [Kolyadina I.V., Bulavina I.S., Petkau V.V. et al. Potential of using eribulin in metastatic brain lesions in breast cancer patients: scientific background and Russian clinical experience. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2019;21(2):17–24. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2019.2.190395.
34. Колядина И.В., Абидова Н.Р., Акopian A.A. и др. Анализ эффективности и безопасности терапии эрибулином у больных HR+ HER2-негативным метастатическим раком молочной железы, предлеченных ингибиторами CDK4/6 в условиях реальной российской практики. *Современная онкология* 2021;23(1):68–76. [Kolyadina I.V., Abidova N.R., Akopyan A.A. Analysis of the efficacy and safety of eribulin therapy in patients with HR+ HER2-negative metastatic breast cancer, pretreated with CDK4/6 inhibitors in real Russian practice. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2021;23(1):68–76. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200769.
35. Mougalian S.S., Feinberg B.A., Wang E. et al. Observational study of clinical outcomes of eribulin mesylate in metastatic breast cancer after cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor therapy. *Future Oncol* 2019;15(34):3935–44. DOI: 10.2217/fon-2019-0537.

**ORCID автора / ORCID of author**И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.**Финансирование.** Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.**Financing.** The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors bear full responsibility for the content of the article and editorial decisions.**Статья поступила:** 03.08.2021. **Принята к публикации:** 04.10.2021.**Article submitted:** 03.08.2021. **Accepted for publication:** 04.10.2021.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-69-78



# Филлоидные опухоли молочной железы. От диагностики до патоморфологического исследования

О.С. Ходорович, В.А. Солодкий, А.А. Калинина-Масри, К.Д. Саркисян, Т.В. Шерстнева, В.О. Кleshneva, Л.Б. Канахина, И.А. Лазукина, К.К. Летц-Орлецов

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

**Контакты:** Алена Анатольевна Калинина-Масри [kalinina-masri@yandex.ru](mailto:kalinina-masri@yandex.ru)

**Введение.** Филлоидные (лифовидные) опухоли являются достаточно редкой патологией (около 0,3–0,5 % всех опухолей молочной железы), из-за чего отсутствует единый протокол лечения данной патологии. Также из-за недостатка данных и редкой встречаемости возникают трудности в диагностике и выборе окончательной тактики ведения пациентки. Филлоидные опухоли могут представлять собой доброкачественные, пограничные и злокачественные новообразования, что также затрудняет процесс лечения. Окончательное решение о выборе тактики ведения пациента может быть принято только после получения результатов планового патоморфологического исследования.

**Материалы и методы.** В рамках этой статьи мы обсудим результаты крупных ретроспективных исследований, включая данные по эпидемиологии, этиологии, диагностический подход, стратегии и результаты лечения филлоидных опухолей молочной железы, а также представим данные пациенток, которые проходили лечение в ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России за период с января 2010 г. по февраль 2021 г.

**Результаты.** Основными методами инструментальной диагностики филлоидных опухолей являются маммография, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография. Важным в постановке диагноза является морфологическое исследование. Тонкоигольная биопсия зачастую не позволяет установить точный диагноз, в связи с чем основным методом диагностики остается патогистологическое исследование. Основным методом лечения филлоидных опухолей остается хирургический, при котором в зависимости от результатов трепанобиопсии решается вопрос о целесообразности выполнения органосохраняющей операции.

**Выводы.** Филлоидные опухоли являются редким видом новообразований молочной железы, и в этом причина довольно небольшого объема научных исследований, посвященных данной патологии.

**Ключевые слова:** филлоидная опухоль молочной железы, листовидная опухоль, фиброаденома, ультразвуковое исследование, маммография

**Для цитирования:** Ходорович О.С., Солодкий В.А., Калинина-Масри А.А. и др. Филлоидные опухоли молочной железы. От диагностики до патоморфологического исследования. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):69–78. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-69-78.

## Phyllodes breast tumor. From diagnostic to pathomorphological examination

V.A. Solodkiy, O.S. Khodorovich, A.A. Kalinina-Masri, K.D. Sarkisyan, T.V. Sherstneva, V.O. Kleshneva, L.B. Kanakhina, I.A. Lazukina, K.K. Letts-Orletsov

Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine at the Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Alyona Anatolyevna Kalinina-Masri [kalinina-masri@yandex.ru](mailto:kalinina-masri@yandex.ru)

**Background.** Phylloid tumors are a fairly rare pathology (about 0.3–0.5 % of all breast tumors), which is why there is no single protocol for the treatment of this pathology. Also, due to the lack of data and the rare occurrence, it is difficult to diagnose and choose the final management tactics of the patient. Phylloid tumors can be benign, borderline, and malignant neoplasms, which also complicates the treatment process. The final decision on the choice of patient management tactics can be made only after receiving the results of a planned pathomorphological examination.

**Materials and methods.** In this article, we will discuss the results of major retrospective studies, including data on epidemiology, etiology, diagnostic approach, strategies and results of treatment of phylloid breast tumors, as well as present data on patients treated at the Russian Scientific Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation for the period from January 2010 to February 2021.

**Results.** The main methods of instrumental diagnosis of phylloid tumors are mammography, ultrasound and MRI. Morphological examination is important in making a diagnosis. Fine-needle biopsy often does not allow establishing an accurate diagnosis, and therefore the main method of diagnosis remains pathohistological examination. The main method of treatment of phylloid tumors remains surgical, where, depending on the trepan biopsy, the question of the feasibility of performing an organ-preserving operation is decided.

**Conclusion.** Phylloid tumors are a rare type of breast neoplasm, which is the reason for the relatively small amount of scientific research that addresses this particular problem.

**Key words:** phylloid breast tumor, fibroadenoma, ultrasound, mammography

**For citation:** Solodkiy V.A., Khodorovich O.S., Kalinina-Masri A.A. et al. Phylloides breast tumor. From diagnostic to pathomorphological examination. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(3):69–78. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-69-78.

## Введение

Филлоидные опухоли (ФО) молочной железы встречаются редко и составляют <1 % всех новообразований молочных желез. Название заболевания происходит от греческого слова, обозначающего «листоподобный» (phyllon – «лист» и eidos – «вид»). Характер и интенсивность формирования данного новообразования порой могут повести по ложному пути в выборе тактики лечения при неправильном диагностическом подходе и дифференциальной диагностике среди злокачественных новообразований молочной железы. ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России имеет большой опыт работы с пациентами с диагнозом ФО молочной железы. За период с января 2010 г. по январь 2021 г. в данном центре находились на обследовании и лечении 52 пациентки с данным заболеванием. Клинико-инструментальное обследование с дальнейшей выработкой тактики лечения все пациентки проходили на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Далее в статье будут описаны особенности клинической картины с демонстрацией клинического примера, возможности диагностики и хирургического лечения таких пациенток. Также будет приведена обзорная статистика по данным пациенток с ФО, прошедшим лечение в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России за указанный период времени.

## Клиническая картина

Основной отличительной чертой клинической картины при данном заболевании является молодой возраст пациенток (преимущественно до 40 лет), крупнобугристые контуры новообразования с быстрым и интенсивным ростом за достаточно короткий период времени. Как правило, при клиническом осмотре пациентки характер и особенность роста новообразования являются первоочередной жалобой. Чаще всего

формирование ФО и интенсивный рост новообразования не сопровождаются болевым синдромом.

## Диагностический этап

Основными методами инструментальной диагностики ФО молочной железы являются маммография, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография молочных желез. В настоящее время нет достоверных различий рентгенологической и ультразвуковой картины между разными формами ФО. Дифференциальный диагноз опухолей молочной железы широк и включает инвазивную карциному молочной железы, воспалительный рак молочной железы, лимфому молочной железы, ФО, метастатическую карциному и саркому (особенно лейомиосаркому и рабдомиосаркому), метастазирующую из другого первичного очага [1–7].

На маммограммах ФО определяется в виде высокоинтенсивной тени узлового новообразования, контур которого преимущественно четкий и неровный за счет дольчатой структуры. Зачастую отмечается наличие выраженного ободка просветления. Окружающие ткани, как правило, не изменены. Однако в некоторых случаях определяется усиление интенсивности фиброзно-стромальных элементов молочной железы за счет их концентрации по причине смещения крупными опухолями (рис. 1).

Ультразвуковой метод исследования молочных желез, наряду с маммографией, является одним из основных методов диагностики ФО. При этом общая картина опухоли, получаемая сонографически, имеет яркие отличительные признаки. ФО визуализируются как новообразования смешанной эхогенности за счет неоднородной структуры, с неровными, местами нечеткими контурами. Отмечается выраженная внутриузловая васкуляризация в режиме цветового доплеровского картирования, что является косвенным признаком активного роста. Зачастую, помимо отдельных локусов,

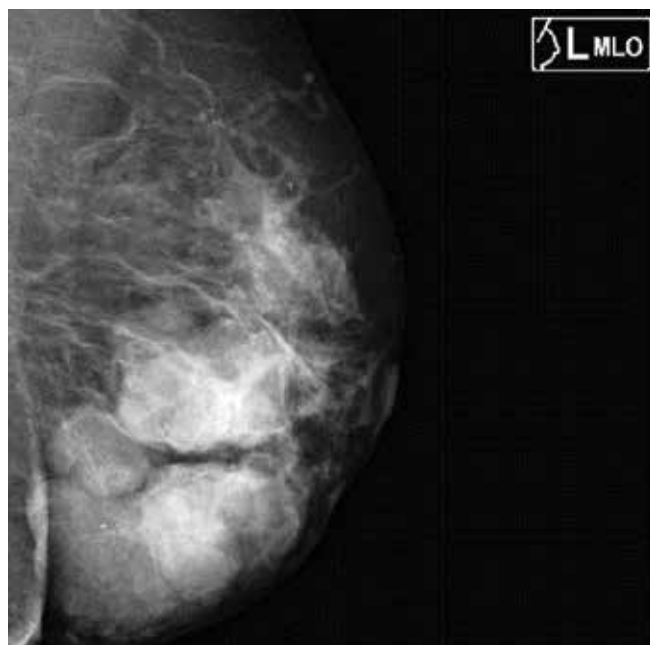


Рис. 1. Филлоидная опухоль на маммограммах  
Fig. 1. Phylloid tumor on mammograms

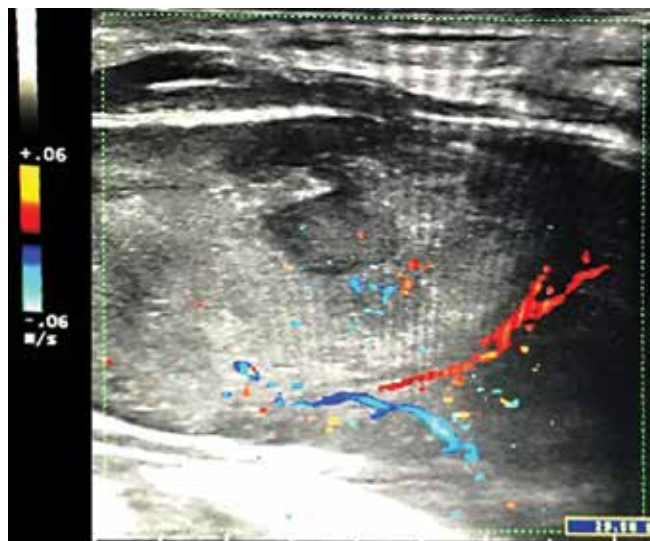
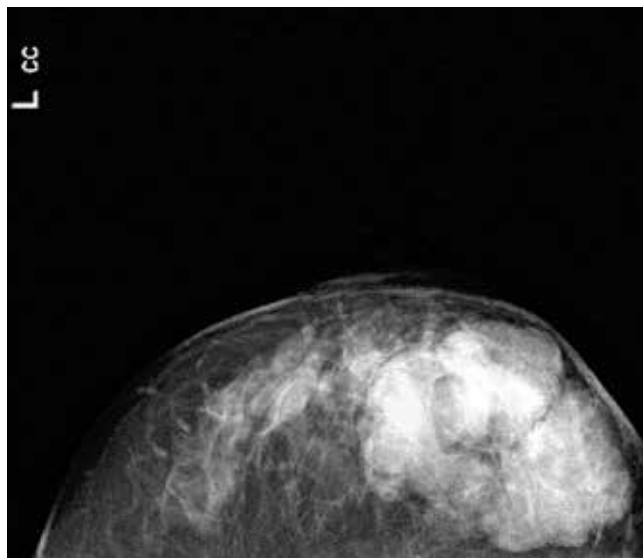


Рис. 2. Сонографическая картина филлоидной опухоли  
Fig. 2. Sonographic picture of phylloid tumor

можно проследить полноценный сосудистый рисунок (рис. 2). ФО по своей структуре имеет неоднородную плотность, в связи с чем в режиме эластографии регистрируется мозаичное прокрашивание по всей ее площади. Также возможно наличие кистозных полостей в опухоли в виде анэхогенных структур (рис. 3).

Филлоидные опухоли молочной железы относятся к группе фиброэпителиальных опухолей (классификация Всемирной организации здравоохранения, 5-я редакция). Фиброэпителиальные опухоли молочной железы характеризуются бифазным строением, соче-

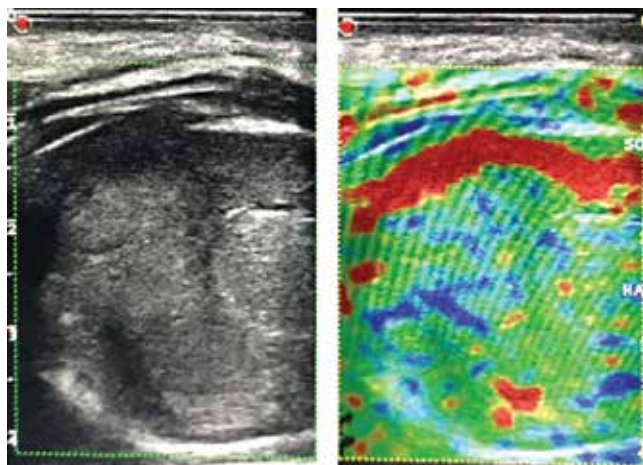


Рис. 3. Филлоидная опухоль. Режим эластографии. Мозаичное прокрашивание по всей ее площади и анэхогенные структуры  
Fig. 3. Phylloid tumor: Elastography mode. Mosaic staining throughout its entire area and anechoic structures

танием эпителиального и стромального компонентов в опухоли. Группа включает фиброаденомы (ФА) и ФО. Как и интраканаликулярные ФА, ФО имеют двуслойный эпителиальный компонент, состоящий из люминального эпителия, окруженного слоем миоэпителия. Эпителиальный компонент формирует листообразные (филлоидные) структуры. По сравнению с интраканаликулярными ФА отличительной чертой ФО является наличие гиперклеточного стромального компонента. В зависимости от гистологических свойств стромального компонента ФО подразделяются на доброкачественные, пограничные и злокачественные.

В доброкачественных ФО стромальный компонент гиперклеточный. Отмечается более высокая концентрация стромальных клеток в субэпителиальных слоях. Атипия стромальных клеток слабая или отсутствует, а их митотическая активность составляет  $<5$  митозов. Край доброкачественной ФО всегда четкий.

В пограничных ФО увеличивается атипия клеток стромы от слабой до умеренной, а их митотическая активность варьирует от 5 до 9 митозов. Край пограничной ФО может быть уже частично инфильтративным.

Диагностические критерии злокачественных ФО включают наличие выраженного ядерного полиморфизма клеток стромы с высокой митотической активностью ( $>10$  митозов), отсутствие эпителиального компонента в 1 поле зрения при малом увеличении, инвазивный край опухоли. Могут встречаться гетерогенные стромальные компоненты: липосаркома, остеосаркома, хондросаркома, ангиосаркома, рабдомиосаркома, лейомиосаркома. Дифференциальный диагноз злокачественных ФО проводится главным образом с метастазами сарком других локализаций.

Тонкоигольная аспирационная биопсия позволяет получить материал для цитологического исследования, однако определение характера процесса основывается на результатах патогистологического исследования. В качестве морфологического подтверждения диагноза преимущество остается за гистологическим исследованием, в связи с чем необходимо выполнение трепанобиопсии новообразования.

Авторами из г. Бангкок (Mahidol University School of Medicine, Ramathibodi Hospital, Таиланд) опубликовано исследование, выполненное за период с 2008 по 2011 г., где приводятся данные 213 пациенток с необходимостью провести дифференциальный диагноз между ФО и ФА, из них 173 пациентки имели ФА, 40 — ФО. В ходе исследования были использованы core-биопсия и эксцизионная биопсия, а также были проанализированы данные маммографического, ультразвукового, морфологического исследований. В результате исследования были выявлены признаки, отличающие ФА и ФО. ФО в сравнении с ФА, как правило, имеет больший размер, более высокую плотность при проведении маммографии, большее количество полостей и расщелин в опухолевом узле [1, 8].

Также дополнительным и уточняющим диагностическим методом может быть магнитно-резонансная томография молочных желез.

### Хирургический этап лечения

Основным методом лечения пациентов с ФО является хирургический. Хирургическое лечение возможно как органосохраняющее, так и радикальное, включающее полное удаление молочной железы; в некоторых случаях возможно рассмотрение вопроса реконструкции, как одномоментной, так и отсроченной.

В ходе исследования, проходившего в клинике Медицинского центра Samsung (Сеул, Корея), наблюдались пациентки с ФО молочной железы, которые были прооперированы с января 1995 г. по июль 2009 г. Всего были изучены данные 164 пациентки с данной патологией. Средний возраст пациенток составил 43 года, размер опухоли — от 1 до 30 см (медиана размера опухоли — 6,4 см). В общей сложности 148 (90,2 %) пациенткам были сделаны местные или широкие иссечения. Мастэктомии были выполнены 16 (9,8 %) больным. По данным гистологического исследования было выявлено 82 доброкачественные (50,0 %), 42 пограничные (25,6 %) и 40 (24,4 %) злокачественных ФО. Граница опухоли инфильтрировалась у 43 (26,2 %) пациенток и раздвигалась у 116 (70,7 %). Местный рецидив наблюдался у 31 (18,9 %) пациентки, а отдаленные метастазы развились у 4 пациенток со злокачественными ФО. Факторами риска локального рецидива были положительный край резекции ( $p = 0,029$ ) и размер опухоли ( $p = 0,001$ ) [9].

По итогам данного исследования представлена информация о вероятности рецидива ФО в зависимости от ширины края резекции опухоли. Всего рецидивов было 31 (18,9 %), около 70 % из которых произошли в течение первых 2 лет после первоначального лечения. По информации, имеющейся в данной статье, наличие опухолевых клеток в крае резекции сохраняет высокий риск дальнейшего рецидива опухоли, однако ширина края резекции  $>1$  см не имеет преимущества перед меньшей шириной.

В ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России за период с января 2010 г. по январь 2021 г. находились на обследовании и лечении 52 пациентки с ФО, из них 16 (30 %) с ростом злокачественной опухоли веретеноклеточного строения и 36 (70 %) с доброкачественной ФО молочной железы. Из них 16 (30 %) пациенток — женщины младше 40 лет, 36 (70 %) — старше 40 лет. У 15 (28,8 %) пациенток опухоль располагалась в верхненаружном квадранте, у 9 (17,3 %) — в верхневнутреннем, у 7 (13,4 %) — в нижненаружном, у 12 (23,1 %) — в нижневнутреннем. У 6 (11,5 %) пациенток опухоль занимала 2 или более квадрантов, у 3 (5,8 %) определялось субтотальное поражение молочной железы. У 2 (3,8 %) пациенток произошёл рецидив заболевания, у 1 (1,9 %) пациентки — прогрессирование в виде метастатического поражения костей (крестец). У 3 (18,75 %) пациенток со злокачественными новообразованиями выполнена одномоментная реконструкция с использованием эндопротеза, а у 13 (81,25 %) — мастэктомия. Всем пациенткам интраоперационно выполнялось срочное гистологическое исследование краев резекции на предмет выявления опухолевых клеток. По результатам срочного гистологического исследования и планового гистологического исследования операционного материала опухолевые

клетки в краях резекции выявлены не были. При анализе результатов соответствия предоперационного и послеоперационного морфологических исследований полное соответствие предоперационного и послеоперационного морфологического диагноза отмечено у 43 (82,7 %) пациенток против 9 (17,3 %) пациенток. Ниже представлены фотографии пациенток, которым было выполнено удаление ткани молочной железы с ФО с одномоментной реконструкцией эндопротезом (рис. 4–7).

Представляем клинический пример молодой пациентки с ФО и выполненной одномоментной реконструкцией эндопротезом в процессе хирургического этапа лечения.

### Клинический пример

**Пациентка К., 40 лет, со злокачественной ФО левой молочной железы. Новообразование в левой молочной железе пациентка выявила самостоятельно в ноябре 2020 г.**

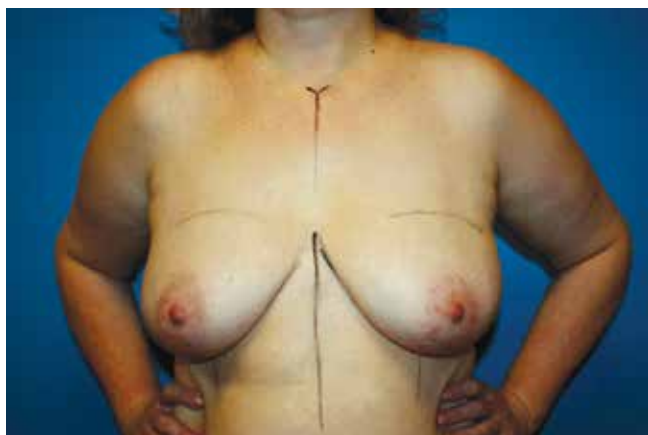


Рис. 4. Фото пациентки А. до операции

Fig. 4. Photo of the patient A. before surgery



Рис. 5. Фото пациентки А. через 1 мес после одномоментной реконструкции эндопротезом

Fig. 5. Photo of the patient A. 1 month after a one-stage reconstruction with an endoprosthesis



Рис. 6. Фото пациентки В. до операции

Fig. 6. Photo of the patient B. before surgery



Рис. 7. Фото пациентки В. через 6 мес после одномоментной реконструкции эндопротезом

Fig. 7. Photo of the patient B. 6 months after a one-stage reconstruction with an endoprosthesis

и за месяц отметила интенсивный рост опухоли. Клинически определяется деформация левой молочной железы в области границы нижних квадрантов с втяжением кожи над новообразованием при положении поднятой левой руки. По данным ультразвукового исследования от декабря 2020 г. в нижненаружном квадранте левой молочной железы определяется гипэхогенное новообразование кистозно-солидного строения, состоящее из нескольких узлов, общим размером  $35,4 \times 18,5$  мм, с множественными отсевами вокруг до 7 мм в диаметре, обильно васкуляризирующееся (рис. 8).

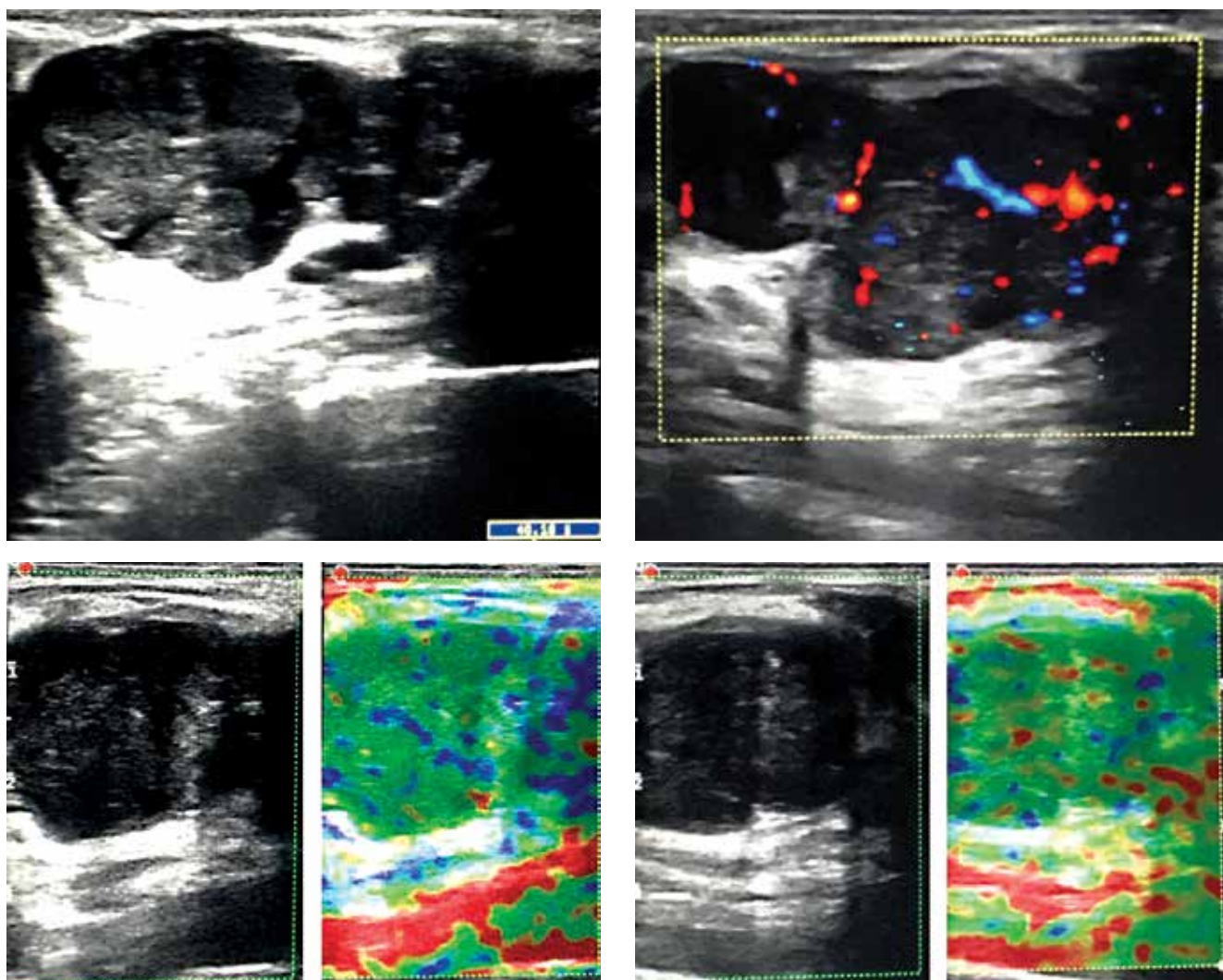


Рис. 8. Результаты ультразвукового исследования у пациентки К. Злокачественная филоидная опухоль левой молочной железы

Fig. 8. The results of ultrasound examination in patient K. Malignant phyllodes tumor of the left breast

Выполнена core-биопсия данного новообразования. По данным гистологического исследования — ФО молочной железы с неопределенным (промежуточным) потенциалом злокачественности. Пациентка также была комплексно обследована (органы и системы органов) — данных, указывающих на очаговую патологию, не выявлено. При консультации и планировании тактики лечения было рекомендовано на 1-м этапе проведение хирургического вмешательства. Также предложено выполнение одномоментной двухэтапной реконструкции с применением тканевого экспандера, на которую пациентка согласилась. В январе 2021 г. пациентке была выполнена подкожная мастэктомия слева с одномоментной реконструкцией тканевым экспандером объемом 550 мл ( $13,5 \times 11,7 \times 7,4$  см). В полость тканевого экспандера суммарно введено 270 мл физиологического раствора. Послеоперационный период у пациентки протекал без особенностей. На фото ниже представлены данные

пациентки до хирургического вмешательства, основные этапы операции и окончательный вид области реконструкции (рис. 9).

При макроскопическом исследовании операционного материала опухолевый узел размерами  $4,5 \times 4,0 \times 6,5$  см. Ткань опухоли крупнодольчатая серая мягко-эластичная. Микроскопически опухоль представлена злокачественным веретенноклеточным компонентом и доброкачественным эпителиальным компонентом с интактным слоем миоэпителия (рис. 10). Представлен стромальный компонент опухоли, определяется выраженный ядерный полиморфизм (рис. 11). Интраоперационно были размечены края резекции — R0 (см. рис. 10, 11). Клетки опухолевой стромы демонстрировали выраженный полиморфизм, высокую митотическую активность. Инфильтративный край опухоли. При плановом гистологическом исследовании — злокачественная ФО молочной железы.

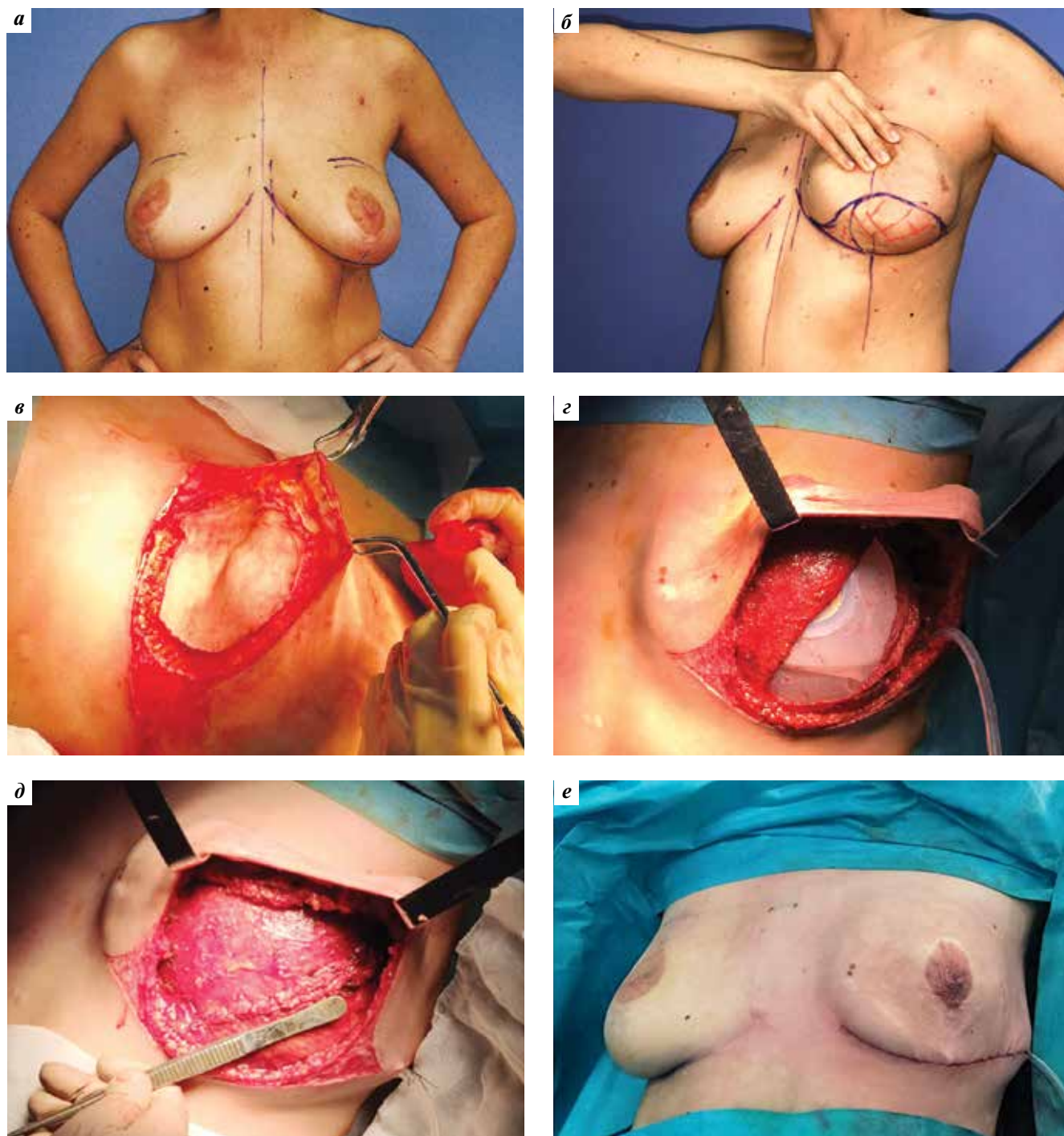


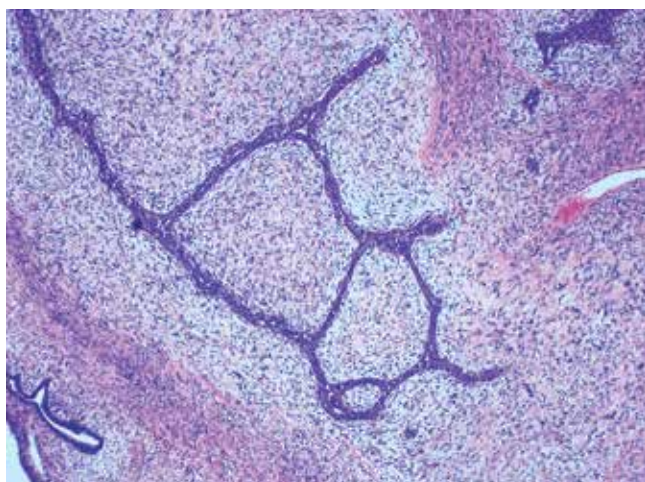
Рис. 9. Фото пациентки К. до хирургического вмешательства (а, б), основные этапы операции (в–д) и окончательный вид области реконструкции (е)  
Fig. 9. Photos of patient K. before surgery (а, б), the main stages of the operation (в–д) and the final view of the reconstruction area (е)

### Патоморфологическое заключение

Патоморфологическая дифференцировка проводится по следующим критериям: митотическая активность, инфильтративный рост, наличие или отсутствие стромального разрастания; дополнительным фактором злокачественности является некроз опухоли.

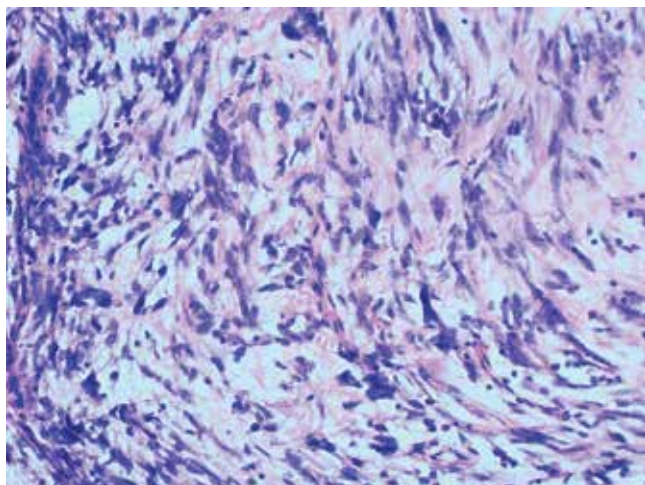
В новообразованиях с переходной структурой – пограничной ФО (рис. 12) – сохранены железистые структуры, умеренный клеточный полиморфизм клеток стромы, отмечаются наличие фигур митозов, очаговый инфильтративный рост.

В доброкачественной ФО молочной железы (рис. 13) сохраняются железистые структуры, выстланные



**Рис. 10.** Злокачественная филлоидная опухоль молочной железы. Доброкачественный эпителиальный компонент с интактным слоем миоэпителия. Окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 10$

**Fig. 10.** Malignant phylloid tumor of the mammary gland. A benign epithelial component with an intact myoepithelium layer. Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 10$



**Рис. 11.** Злокачественная филлоидная опухоль молочной железы. Стромальный компонент опухоли. Определяется выраженный ядерный полиморфизм. Окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 10$

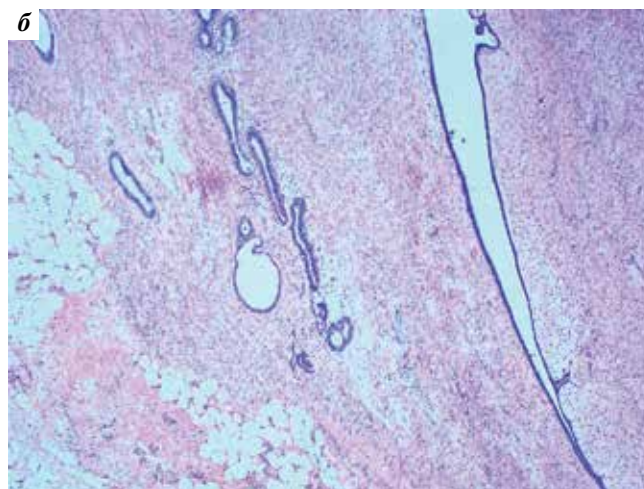
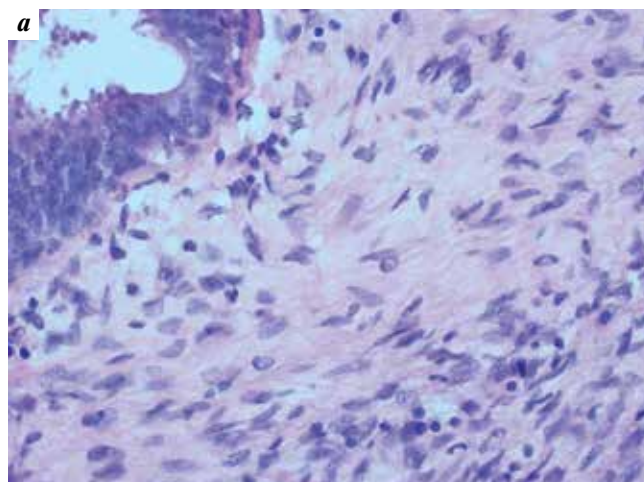
**Fig. 11.** Malignant phylloid tumor of the mammary gland. The stromal component of the tumor. Determined by pronounced nuclear polymorphism. Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 10$

одно-двурядным кубическим эпителием. Также отмечается гиперклеточность стромы.

Патоморфологические особенности злокачественной листовидной опухоли с микрофотографиями представлены выше в клиническом примере.

### Выводы

Филлоидные опухоли являются редким видом новообразований молочной железы, и это причина достаточно небольшого объема научных исследований, посвященных данному заболеванию.



**Рис. 12.** Пограничная филлоидная опухоль: а — окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 10$ ; б — окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 40$

**Fig. 12.** Borderline phylloid tumor: а — staining with hematoxylin and eosin,  $\times 10$ ; б — staining with hematoxylin and eosin,  $\times 40$

Основными методами инструментальной диагностики ФО являются маммография и ультразвуковое исследование. Как правило, ФО определяется как высокоинтенсивная тень с четкими, но зачастую неровными контурами из-за дольчатой структуры. Сонографически ФО определяются как новообразования смешанной эхогенности. Можно отметить выраженную внутриузловую васкуляризацию. В режиме эластографии регистрируется мозаичное прокрашивание по всей площади новообразования за счет неравномерной плотности. Возможно наличие кистозных полостей в опухоли в виде анэхогенных структур. Тонкоигольная биопсия зачастую не позволяет установить точный диагноз, в связи с чем основным методом диагностики остается патогистологическое исследование. Основным методом лечения ФО остается хирургический, при котором в зависимости от результатов трепанобиопсии решается вопрос о целесообразности выполнения органосохраняющей операции. Также

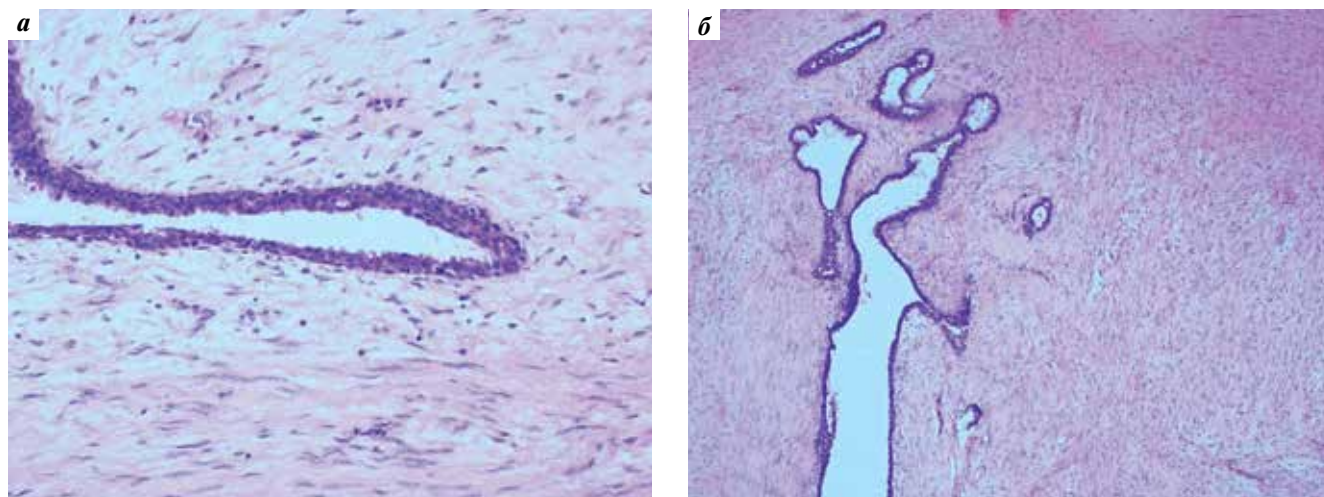


Рис. 13. Доброкачественная филлоидная опухоль: а — окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 10$ ; б — окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 40$   
Fig. 13. Benign phylloid tumor: a — staining with hematoxylin and eosin,  $\times 10$ ; б — staining with hematoxylin and eosin,  $\times 40$

возможно выполнение одномоментной реконструктивно-пластической операции молочной железы при злокачественном характере опухолевого узла. При любых вариантах хирургического лечения реко-

мендуется определение ширины и чистоты краев резекции для грамотной выработки тактики дальнейшего лечения с последующим снижением возможного риска местного рецидивирования.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зикирходжаев А.Д., Широких И.М., Харченко Н.В. и др. Филлоидные опухоли молочных желез. Современное состояние проблемы. Исследования и практика в медицине 2017;4(2):13–22. [Zikiryakhodzhaev A.D., Shirokikh I.M., Kharchenko N.V. et al. Phylloid tumors of the mammary glands. Current state of the problem. Issledovaniya i praktika v medicine = Research and Practice in Medicine 2017;4(2):13–22. (In Russ.)].
2. Солодкий В.А., Ходорович О.С., Саркисян К.Д., Калинина-Масри А.А. Симметризирующие вмешательства при органосохранных и реконструктивных операциях у больных раком молочной железы. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России 2019;19(2):52–63. [Solodkiy V.A., Khodorovich O.S., Sarkisyan K.D., Kalinina-Masri A.A. Symmetrizing interventions in organ-preserving and reconstructive operations in patients with breast cancer. Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii = Bulletin of the Russian Scientific Center for Roentgenoradiology of the Ministry of Health of Russia 2019;19(2):52–63. (In Russ.)].
3. Ходорович О.С., Калинина-Масри А.А., Канахина Л.Б. и др. Реконструктивно-пластические операции с использованием экспандера/импланта и лучевая терапия при раке молочной железы. Вестник Российского научного центра радиологии 2020;20(1):1–14. [Khodorovich O.S., Kalinina-Masri A.A., Kanakhina L.B. et al. Reconstructive plastic surgery using expander/implant and radiation therapy for breast cancer. Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiology 2020;20(1):1–14. (In Russ.)].
4. Bansal A., Kaur M., Dalal V. Pleomorphic sarcoma of breast: a report of two cases and review of literature. Acta Med Iran 2017;55(4):272–6.
5. Textbook of Uncommon Cancer, 5th edn. Eds.: Raghavan D., Ahluwalia M.S., Blanke C.D. Wiley-Blackwell, 2017. 1296 p.
6. Gervais M.K., Burtenshaw S.M., Maxwell J. et al. Clinical outcomes in breast angiosarcoma patients: A rare tumor with unique challenges. J Surg Oncol 2017;116(8):1056–61.
7. Петровский В.Ю., Троценко С.Д., Шерстнева Т.В. и др. Клинический случай плеоморфной саркомы молочной железы. Вестник РНЦРР 2020;(20). Доступно по: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v20/docs/petrovskiy\\_t4.pdf](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v20/docs/petrovskiy_t4.pdf). [Petrovskiy V.Yu., Trotsenko S.D., Sherstneva T.V. A clinical case of pleomorphic sarcoma of the mammary glands. Vestnik RNTSRR = Bulletin of the RNTSRR 2020;(20). Available at: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v20/docs/petrovskiy\\_t4.pdf](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v20/docs/petrovskiy_t4.pdf). (In Russ.)].
8. Wiratkapun C., Piyapan P., Lertsithichai P., Larbcharoen N. Fibroadenoma versus phyllodes tumor: distinguishing factors in patients diagnosed with fibroepithelial lesions after a core needle biopsy. Diagn Interv Radiol 2014;20(1):27–33. DOI: 10.5152/dir.2013.131333.
9. Jang J.H., Choi M.Y., Lee S.K. et al. Clinicopathologic risk factors for the local recurrence of phyllodes tumors of the breast. Ann Surg Oncol 19(8):2612–7. DOI: 10.1245/s10434-012-2307-5.

**Вклад авторов**

О.С. Ходорович, В.А. Солодкий: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;  
 А.А. Калинина-Масри: написание текста рукописи, анализ полученных данных на диагностическом и послеоперационном этапе;  
 К.Д. Саркисян, Т.В. Шерстнева, В.О. Клешнева, Л.Б. Канахина: получение данных для анализа, анализ полученных данных на диагностическом этапе;  
 И.А. Лазукина: получение данных для анализа, анализ полученных данных на диагностическом и послеоперационном этапе;  
 К.К. Летц-Орлецов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

O.S. Khodorovich, V.A. Solodkiy: study design development, data analysis;  
 A.A. Kalinina-Masri: writing the article, analyzing the data obtained at the diagnostic and postoperative stage;  
 K.D. Sargsyan, T.V. Sherstneva, V.O. Kleshneva, L.B. Kanakhina: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained at the diagnostic stage;  
 I.A. Lazukina: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained at the diagnostic and postoperative stage;  
 K.K. Letz-Orletsov: review of publications on the theme of the article, writing the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.А. Калинина-Масри / A.A. Kalinina-Masri: <https://orcid.org/0000-0002-8265-1848>  
 К.Д. Саркисян / K.D. Sarkisyan: <https://orcid.org/0000-0002-6616-2016>  
 В.О. Клешнева / V.O. Kleshneva: <https://orcid.org/0000-0002-0802-2437>  
 Л.Б. Канахина / L.B. Kanakhina: <https://orcid.org/0000-0003-0260-1478>  
 И.А. Лазукина / I.A. Lazukina: <https://orcid.org/0000-0003-2350-8141>  
 К.К. Летц-Орлецов / K.K. Letz-Orletsov: <https://orcid.org/0000-0002-1716-2781>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.**

Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.**

The patients gave written informed consent to the publication of their data.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-79-88



# Описательная характеристика злокачественных новообразований женских половых органов

**А.В. Румянцева, М.В. Банникова, Т.В. Азизова***ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 456780 Озерск, Озерское шоссе, 19***Контакты:** Анна Валерьевна Румянцева [clinic@subi.su](mailto:clinic@subi.su)

**Введение.** Злокачественные новообразования женских половых органов (ЗНО ЖПО) являются лидирующими в структуре онкологической заболеваемости у женщин.

**Цель исследования** – представить описательный анализ ЗНО ЖПО у женщин, подвергшихся пролонгированному радиационному облучению.

**Материалы и методы.** В настоящее исследование были включены женщины ( $n = 5689$ ), которые начали свою трудовую деятельность на производственном объединении «Маяк» в период с 1948 по 1982 г. Все женщины в связи со спецификой своей профессиональной деятельности подвергались воздействию пролонгированного облучения. Наблюдение за данной когортой женщин продолжалось до 31.12.2018. В данной когорте были идентифицированы 2 группы женщин: с верифицированным ЗНО ЖПО (основная группа) и без ЗНО ЖПО (контрольная группа). В изучаемых группах женщин проведен анализ профессионально-производственных и репродуктивных характеристик, а также рассмотрена зависимость развития ЗНО ЖПО от различных факторов риска.

**Результаты.** Рак тела матки в структуре ЗНО ЖПО занял 1-е место. У 70 % женщин ЗНО ЖПО диагностированы в менопаузальный период. Фоновые предраковые заболевания (эндометриоз, миома матки, гиперпластический процесс эндометрия, кисты яичников, кровотечения в период менопаузы) у женщин основной группы выявлялись значительно чаще, чем в контрольной группе.

**Выводы.** Изучение ЗНО ЖПО у женщин, подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению, несомненно, представляет научный и практический интерес; результаты могут служить основанием для разработки программы оказания онкологической помощи работникам атомной индустрии.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования женских половых органов, репродуктивное здоровье женщин, заболеваемость, профессиональное пролонгированное облучение, ПО «Маяк»

**Для цитирования:** Румянцева А.В., Банникова М.В., Азизова Т.В. Описательная характеристика злокачественных новообразований женских половых органов. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):79–88. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-79-88.

## Descriptive characteristics of gynecological malignant neoplasms

**A. V. Rumyantseva, M. V. Bannikova, T. V. Azizova***Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical Biological Agency; 19 Ozyorskoe Shosse, Ozyorsk 456780, Russia***Contacts:** Anna Valerievna Rumyantseva [clinic@subi.su](mailto:clinic@subi.su)

**Background.** Gynecological malignant neoplasms (GMN) are the leading disease group among female cancers.

**Objective:** to characterize GMN in females occupationally exposed to ionizing radiation over prolonged periods.

**Materials and methods.** The cohort considered in the study included females ( $n = 5689$ ) who had been hired at the Mayak Production Association in the period between 1948 and 1982. All these females were exposed to ionizing radiation over prolonged periods during their employment. They were followed up until 31.12.2018. Two groups of females were identified in the study cohort: the one with a verified GMN (the main group) and another one free of GMN (the control group). The occupational and reproductive characteristics were analyzed for the identified groups of females, and associations of GMN with various risk factors were assessed.

**Results.** Among GMN the uterine corpus cancer had the top position. In 70 % of the females GMN were diagnosed during a menopausal period. The females of the main group demonstrated significantly higher frequency of underlying

pre-malignant conditions (endometriosis, uterine myoma, endometrial hyperplastic processes, ovarian epidermoids, menopausal bleedings) compared to the control group.

**Conclusion.** Studies of GMN in females occupationally exposed to ionizing radiation over prolonged periods for sure are of a certain scientific and practical interest. The findings can provide the basis for specialized cancer care for employees of the nuclear industry.

**Key words:** gynecological malignant neoplasms, female reproductive health, incidence, occupational radiation exposure over prolonged periods, Mayak PA

**For citation:** Rumyantseva A.V., Bannikova M.V., Azizova T.V. Descriptive characteristics of gynecological malignant neoplasms. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(3):79–88. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-79-88.

## Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются ведущей причиной преждевременной смерти и инвалидности во всем мире [1]. В последние десятилетия отмечается увеличение показателя заболеваемости ЗНО, в том числе женских половых органов (ЖПО) [2].

В структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин в большинстве стран мира, а также и в России, ЗНО ЖПО занимают одно из доминирующих мест [3]. Среди женского населения РФ в 2017 г. в структуре общей заболеваемости ЗНО доля ЗНО ЖПО составила 17,4 % [4].

Основными локализациями ЗНО ЖПО являются шейка матки, тело матки, яичники [5, 6].

В развитии ЗНО шейки матки важную роль играют травмы и повреждения (разрывы шейки матки при родах), хронические воспалительные процессы (хронический цервицит), генитальные инфекции (генитальная папилломавирусная инфекция), различные доброкачественные опухоли (миомы и полипы шейки матки), наследственная предрасположенность к ЗНО ЖПО и курение [5, 7, 8].

Показано, что основными факторами риска (ФР) развития ЗНО тела матки являются возраст, ранняя менструация (менархе), нарушение менструального цикла, бесплодие, кровотечения после менопаузы, гиперплазия эндометрия, опухоли, которые могут продуцировать эстроген, наследственная предрасположенность к ЗНО ЖПО, ожирение, диабет и артериальная гипертензия [7–12].

К ФР развития ЗНО яичников относят возраст, ранний первый менструальный цикл, первые роды после 35 лет, нарушение менструального цикла, поздний климакс (после 55 лет), сниженную функцию воспроизводства, воспалительные процессы (острый и хронический сальпингоофориты), кисты, эндометриоз, доброкачественные опухоли (кистома и фиброма яичников), гипертиреоз и экзогенные факторы [7, 8, 13–16].

Ионизирующее излучение является установленным канцерогеном для многих ЗНО, в том числе для ЗНО ЖПО [9, 17].

**Цель** настоящего исследования — представить описательный анализ ЗНО ЖПО у женщин, подвергшихся пролонгированному облучению.

## Материалы и методы

В «Дозиметрической системе работников ПО «Маяк» 2013» выделены женщины ( $n = 5689$ ), которые с 1948 по 1982 г. впервые были трудоустроены на предприятие атомной промышленности производственное объединение (ПО) «Маяк» [18]. Более 80 % женщин исследуемой когорты начали свою трудовую деятельность, которая сопровождалась воздействием ионизирующего излучения, в фертильном возрасте; средний возраст на период трудоустройства —  $27,32 \pm 0,11$  года (здесь и далее  $\pm$  стандартное отклонение).

Срок наблюдения за женщинами исследуемой когорты начинался от даты начала работы на одном из основных заводов и продолжался до даты первого из следующих фактов: даты диагностики ЗНО ЖПО (для учета заболеваемости); даты летального исхода; 31 декабря 2018 г. для тех, кто жив на эту дату; для женщин, выехавших за пределы г. Озерска, — до даты последних медицинских сведений.

С использованием данных из медико-дозиметрической базы «Клиника» [19] были выделены 2 группы женщин. В основную группу вошли женщины с ЗНО ЖПО ( $n = 134$ ), а в контрольную — женщины без ЗНО ЖПО ( $n = 268$ ), которая была подобрана по году найма на ПО «Маяк» ( $\pm 5$  лет) и году рождения ( $\pm 3$  года).

Из медицинской документации, историй болезни по месту наблюдения, а также выписных эпикризов и консультативных заключений из других медицинских учреждений, где проводились обследование и лечение работниц ПО «Маяк», была собрана вся необходимая информация о заболеваемости и репродуктивном здоровье женщин.

В настоящей работе приводятся описательный анализ основных репродуктивных характеристик, влияющих на формирование женского здоровья, сведения о наследственной предрасположенности к ЗНО ЖПО, использовании контрацепции, гинекологических заболеваниях, ожирении, сахарном диабете, артериальной гипертензии, болезни щитовидной железы, ишемической болезни сердца, статусе курения и употреблении алкоголя, уровне образования.

Обработка исходных данных проведена с внедрением стандартного пакета Statistica [20]. Критерий Стьюдента ( $t$ -критерий) применяли для определения

статистической значимости разницы средних величин при анализе с контрольной группой. Значимыми различия считали при  $p < 0,05$ . Показатели заболеваемости  $\pm$  стандартное отклонение приведены в таблицах.

### Результаты

На 31 декабря 2018 г. у всех женщин анализируемых групп был известен жизненный статус; 75,4 % женщин основной и 64,2 % женщин контрольной групп умерли. Средний возраст умерших основной и контрольной групп составил  $69,68 \pm 12,53$  и  $76,47 \pm 9,9$  года соответственно ( $p < 0,05$ ). Живы 24,6 % женщин основной и 35,8 % контрольной групп; средний возраст живых составил  $76,97 \pm 11,4$  и  $76,57 \pm 9,92$  года соответственно.

Первое место среди женщин основной группы в структуре причин смерти заняли новообразования – 70,3 % (II класс по МКБ-10), из них ЗНО ЖПО зарегистрированы у 64 (90,1 %) женщин. У женщин контрольной группы главной причиной смерти были болезни системы кровообращения – 77,9 % (IX класс по МКБ-10).

У 29,7 % женщин основной и 29,1 % женщин контрольной групп была проведена аутопсия.

Следует отметить, что у 5 женщин основной группы зарегистрированы первично-множественные ЗНО ЖПО: у 1 женщины ЗНО матки регистрировалось в сочетании с ЗНО яичника; у 2 женщин ЗНО шейки матки регистрировалось с ЗНО матки; у 2 женщин ЗНО вульвы регистрировалось с ЗНО матки и ЗНО большой срамной губы. В результате у женщин основной группы диагностированы 139 случаев ЗНО ЖПО.

В структуре ЗНО ЖПО (табл. 1) на 1-м месте были ЗНО тела матки (46,8 %), на 2-м – ЗНО шейки матки (23,7 %) и ЗНО яичника (23,7 %).

У 83,5 % женщин ЗНО ЖПО диагностированы в возрасте 50 лет и старше (в климактерическом периоде); только 5 случаев зафиксированы в возрасте до 40 лет. У 103 (76,9 %) женщин ЗНО ЖПО были диагностированы после менопаузы. У женщин, находившихся в менопаузальном периоде, через  $16,31 \pm 8,89$  года были установлены ЗНО ЖПО. На момент установления диагноза наименьший (33 года) и наибольший (89 лет) возраст был зарегистрирован у женщин с ЗНО шейки матки.

На момент установления диагноза ЗНО ЖПО средний возраст женщин составил  $62,12 \pm 11,67$  года (см. табл. 2).

У 17 женщин ЗНО ЖПО сочетались с 1 ЗНО другой локализации; у 1 женщины ЗНО тела матки сочеталось с ЗНО кожи и ЗНО поперечной ободочной кишки; у 1 женщины ЗНО тела матки сочеталось с ЗНО слепой кишки, ЗНО поперечной ободочной кишки, ЗНО кожи, ЗНО почки и ЗНО сигмовидной кишки.

Таблица 1. Структура ЗНО ЖПО у женщин основной группы

Table 1. GMN in females of the main group

| Локализация<br>Site                                 | Код<br>по МКБ-10<br>ICD-10 code | Число случаев,<br>n (%)<br>Number<br>of cases, n (%) |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------|
| ЗНО шейки матки<br>Cervical cancer                  | C53                             | 33 (23,7)                                            |
| ЗНО тела матки<br>Uterine corpus cancer             | C54                             | 65 (46,8)                                            |
| ЗНО яичника<br>Ovary cancer                         | C56                             | 33 (23,7)                                            |
| ЗНО маточной трубы<br>Fallopian tube cancer         | C57.0                           | 1 (0,7)                                              |
| ЗНО других<br>уточненных ЖПО<br>Other specified GMN | C57.7                           | 7 (5,0)                                              |
| Всего<br>Total                                      |                                 | 139 (100)                                            |

**Примечание.** ЗНО ЖПО – злокачественные новообразования женских половых органов.

**Note.** GMN – gynecological malignant neoplasms.

Анализ основных репродуктивных характеристик показал, что в контрольной группе количество беременностей ( $5,94 \pm 3,71$ ) и количество медицинских аборт ( $3,03 \pm 2,95$ ) на 1 женщину больше при сравнении с основной группой ( $5,13 \pm 3,35$  и  $2,27 \pm 2,21$  соответственно),  $p < 0,05$ . На момент последних родов возраст женщин был выше в контрольной группе ( $29,07 \pm 5,2$  года) при сравнении с основной группой ( $27,74 \pm 4,24$  года). Данные различия требуют дальнейших исследований с учетом других ФР. Других различий по основным характеристикам репродуктивного здоровья между основной и контрольной группами не выявлено (табл. 3).

У женщин основной группы заболеваемость эндометриозом, миомой матки, гиперпластическим процессом эндометрия, кистами яичников и кровотечениями в период менопаузы была выше при сопоставлении с группой контроля. По другим ФР различий между исследуемыми группами не обнаружено (табл. 4).

Все женщины в данных группах во время производственного процесса на ПО «Маяк» подвергались воздействию внешнего гамма- и/или внутреннего альфа-облучения.

В результате сравнения основных профессионально-производственных характеристик основной и контрольной групп существенных отличий не отмечено (табл. 5).

Следует лишь отметить, что женщины с установленным диагнозом ЗНО яичника подверглись

Таблица 2. Возрастная зависимость заболеваемости ЗНО ЖПО у женщин в период установления диагноза

Table 2. GMN incidence association with age at diagnosis for the study females

| Заболевание<br>Cancer type                            | Код<br>по МКБ-10<br>ICD-10 code | Возраст, лет<br>Age, years                     |           |           |           |                |                                                               |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------|---------------------------------------------------------------|
|                                                       |                                 | <40                                            | 40–49     | 50–59     | ≥60       | Всего<br>Total | Среднее ± стандартное отклонение<br>Mean ± standard deviation |
|                                                       |                                 | Число случаев, n (%)<br>Number of cases, n (%) |           |           |           |                |                                                               |
| ЗНО тела матки<br>Uterine corpus cancer               | C54                             | 2 (3,1)                                        | 3 (4,6)   | 18 (27,7) | 42 (64,6) | 65 (100)       | 63,91 ± 10,4<br>63 (39; 82)                                   |
| ЗНО шейки матки<br>Cervical cancer                    | C53                             | 3 (9,1)                                        | 10 (30,3) | 8 (24,2)  | 12 (36,4) | 33 (100)       | 55,7 ± 12,89<br>54 (33; 89)                                   |
| ЗНО яичника<br>Ovary cancer                           | C56                             | 0                                              | 5 (15,2)  | 8 (24,2)  | 20 (60,6) | 33 (100)       | 62,61 ± 10,91<br>63 (40; 85)                                  |
| ЗНО маточной<br>трубы<br>Fallopian tube cancer        | C57.0                           | 0                                              | 0         | 0         | 1 (100)   | 1 (100)        | 65 ± 0<br>65 (65; 65)                                         |
| ЗНО других уточ-<br>ненных ЖПО<br>Other specified GMN | C57.7                           | 0                                              | 0         | 0         | 7 (100)   | 7 (100)        | 73,14 ± 7,22<br>71 (63; 86)                                   |
| Все ЗНО ЖПО<br>Total GMN                              |                                 | 5 (3,6)                                        | 18 (12,9) | 34 (24,5) | 82 (59,0) | 139 (100)      | 62,12 ± 11,67<br>62 (33; 89)                                  |

**Примечание.** ЗНО ЖПО — злокачественные новообразования женских половых органов.

**Note.** GMN — gynecological malignant neoplasms.

Таблица 3. Сравнительный анализ основных характеристик репродуктивного статуса у женщин в изучаемых группах

Table 3. Comparative analysis of main reproductive characteristics of females of the study groups

| Показатель<br>Parameter                                                                                 | Основная группа<br>Main group                                                 |                                                                  | Контрольная группа<br>Control group                                                 |                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                         | Среднее $\pm$ стан-<br>дартное отклонение<br>Mean $\pm$ standard<br>deviation | Медиана (мини-<br>мум; максимум)<br>Median (minimum;<br>maximum) | Среднее $\pm$ стан-<br>дартное отклоне-<br>ние<br>Mean $\pm$ standard<br>deviation) | Медиана (мини-<br>мум; максимум)<br>Median (minimum;<br>maximum) |
| Возраст наступления менархе, лет<br>Age at first menarche, years                                        | 14,83 $\pm$ 1,79                                                              | 14 (10; 20)                                                      | 14,98 $\pm$ 1,87                                                                    | 14 (11; 23)                                                      |
| Возраст начала полового дебюта, лет<br>Age at first sex, years                                          | 21,56 $\pm$ 3,37                                                              | 21 (16; 37)                                                      | 21,45 $\pm$ 3,15                                                                    | 21 (16; 36)                                                      |
| Возраст вступления в брак, лет<br>Age at getting married, years                                         | 21,69 $\pm$ 3,39                                                              | 21,5 (17; 37)                                                    | 21,52 $\pm$ 3,14                                                                    | 21 (16; 36)                                                      |
| Возраст наступления менопаузы, лет<br>Age at start of menopause, years                                  | 49,11 $\pm$ 4,14                                                              | 50 (34; 56)                                                      | 49,65 $\pm$ 3,75                                                                    | 50 (35; 58)                                                      |
| Возраст на момент первой беременности, лет<br>Age at first pregnancy, years                             | 23,45 $\pm$ 3,68                                                              | 23 (17; 39)                                                      | 23,48 $\pm$ 3,71                                                                    | 23 (18; 42)                                                      |
| Возраст на момент первых родов, лет<br>Age at first labor, years                                        | 23,7 $\pm$ 3,48                                                               | 23 (17; 39)                                                      | 23,93 $\pm$ 4,1                                                                     | 23 (18; 42)                                                      |
| Период от начала половой жизни до пер-<br>вых родов, лет<br>Period from first sex to first labor, years | 2,28 $\pm$ 2,39                                                               | 2 (0; 19)                                                        | 2,43 $\pm$ 2,54                                                                     | 2 (0; 16)                                                        |

Окончание таблицы 3

End of the table 3

| Показатель<br>Parameter                                                    | Основная группа<br>Main group                                         |                                                          | Контрольная группа<br>Control group                                   |                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                                                            | Среднее $\pm$ стандартное отклонение<br>Mean $\pm$ standard deviation | Медиана (минимум; максимум)<br>Median (minimum; maximum) | Среднее $\pm$ стандартное отклонение<br>Mean $\pm$ standard deviation | Медиана (минимум; максимум)<br>Median (minimum; maximum) |
| Количество беременностей*<br>Number of pregnancies*                        | 5,13 $\pm$ 3,35                                                       | 5 (1; 16)                                                | 5,94 $\pm$ 3,71**                                                     | 5 (1; 30)                                                |
| Количество медицинских абортс*<br>Number of legal abortions*               | 3,06 $\pm$ 2,03                                                       | 3 (1; 10)                                                | 3,94 $\pm$ 2,79**                                                     | 3 (1; 23)                                                |
| Количество самопроизвольных абортс*<br>Number of spontaneous miscarriages* | 1,51 $\pm$ 0,76                                                       | 1 (1; 4)                                                 | 1,39 $\pm$ 0,67                                                       | 1 (1; 4)                                                 |
| Количество внематочных беременностей*<br>Number of ectopic pregnancies*    | 1 $\pm$ 0                                                             | 1 (1; 1)                                                 | 1,09 $\pm$ 0,3                                                        | 1 (1; 2)                                                 |
| Количество криминальных абортс*<br>Number of illegal abortions*            | 1,73 $\pm$ 1,39                                                       | 1 (1; 7)                                                 | 1,6 $\pm$ 0,98                                                        | 1 (1; 6)                                                 |
| Количество родов*<br>Number of labors*                                     | 2,1 $\pm$ 1,07                                                        | 2 (1; 8)                                                 | 2,22 $\pm$ 1,03                                                       | 2 (1; 8)                                                 |
| Возраст на момент последних родов<br>Age at last labor, years              | 27,74 $\pm$ 4,24                                                      | 27 (19; 42)                                              | 29,07 $\pm$ 5,2**                                                     | 29 (18; 43)                                              |

**Примечание.** \*На 1 женщину. \*\*Существенные отличия при сопоставлении с основной группой.**Note.** \*Per one female. \*\*A significant difference compared to the control group.

Таблица 4. Сравнительный анализ факторов риска в развитии ЗНО ЖПО у женщин основной и контрольной групп

Table 4. Comparative analysis of GMN risk factors in females of the main and control groups

| Фактор риска<br>Risk factor                                               | Основная группа<br>Main group |                          | Контрольная группа<br>Control group |                          |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
|                                                                           | Количество, n<br>Number, n    | Доля, %<br>Percentage, % | Количество, n<br>Number, n          | Доля, %<br>Percentage, % |
| Первая менструация до 11 лет<br>First periods at age before 11 years      | 3                             | 2,24                     | 2                                   | 0,75                     |
| Первая беременность после 30 лет<br>First pregnancy after 30 years old    | 8                             | 5,97                     | 16                                  | 5,97                     |
| Первородящая после 35 лет<br>Primipara at age after after 35 years        | 2                             | 1,49                     | 6                                   | 2,24                     |
| Первая беременность закончилась:<br>First pregnancy outcome:              |                               |                          |                                     |                          |
| внематочной беременностью<br>an ectopic pregnancy                         | 1                             | 0,75                     | 1                                   | 0,37                     |
| спонтанным абортс<br>spontaneous miscarriage                              | 5                             | 3,73                     | 11                                  | 4,1                      |
| медицинским абортс<br>legal abortion                                      | 8                             | 5,97                     | 14                                  | 5,22                     |
| криминальным абортс<br>illegal abortion                                   | 1                             | 0,75                     | 5                                   | 1,87                     |
| Отсутствие беременностей в анамнезе<br>No previous history of pregnancies | 7                             | 5,22                     | 9                                   | 3,36                     |
| ЗНО ЖПО у близких родственников<br>GMN in near relatives                  | 9                             | 6,72                     | 10                                  | 3,73                     |

Продолжение таблицы 4  
Continuation of the table 4

| Фактор риска<br>Risk factor                                                                                                                                                                     | Основная группа<br>Main group |                          | Контрольная группа<br>Control group |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                                                                                 | Количество, n<br>Number, n    | Доля, %<br>Percentage, % | Количество, n<br>Number, n          | Доля, %<br>Percentage, % |
| Использование контрацепции:<br>Contraception:                                                                                                                                                   |                               |                          |                                     |                          |
| барьерный метод<br>barrier method                                                                                                                                                               | 44                            | 32,84                    | 97                                  | 36,19                    |
| внутриматочные средства<br>intrauterine devices                                                                                                                                                 | 21                            | 15,67                    | 59                                  | 22,01                    |
| прерванное половое сношение<br>withdrawal                                                                                                                                                       | 3                             | 2,24                     | 8                                   | 2,99                     |
| ритмический метод<br>rhythm method                                                                                                                                                              | 2                             | 1,49                     | 2                                   | 0,75                     |
| химический метод<br>chemical method                                                                                                                                                             | 3                             | 2,24                     | 10                                  | 3,73                     |
| другие<br>other                                                                                                                                                                                 | 18                            | 13,43                    | 26                                  | 9,7                      |
| Бесплодие (включена только первичная стерильность)<br>(класс XIV по МКБ-10, код N97)<br>Infertility (only primary infertility included) (ICD-10 class XIV, code N97)                            | 4                             | 2,99                     | 5                                   | 1,87                     |
| Эндометриоз (класс XIV по МКБ-10, код N80)<br>Endometriosis (ICD-10 class XIV, code N80)                                                                                                        | 14                            | 10,45*                   | 7                                   | 2,61                     |
| Невоспалительные болезни шейки матки<br>(класс XIV по МКБ-10, коды N86–N87, N88.0)<br>Non-inflammatory disorders of female genital tract<br>(ICD-10 class XIV, codes N86–N87, N88.0)            | 64                            | 47,76                    | 115                                 | 42,91                    |
| Кровотечение в период менопаузы (класс XIV по МКБ-10, код N95.0)<br>Menopausal bleeding (ICD-10 class XIV, code N95.0)                                                                          | 47                            | 35,07*                   | 3                                   | 1,12                     |
| Миома матки (класс II по МКБ-10, код D25)<br>Leiomyoma of uterus (ICD-10 class II, code D25)                                                                                                    | 54                            | 40,3*                    | 25                                  | 9,33                     |
| Нарушение менструального цикла до установления<br>диагноза ЗНО ЖПО (класс XIV по МКБ-10,<br>коды N91–N93)<br>Menstrual irregularities before GMN diagnosis (ICD-10 class XIV,<br>codes N91–N93) | 33                            | 24,63                    | 45                                  | 16,79                    |
| Гиперпластический процесс эндометрия<br>(класс XIV по МКБ-10, коды N85.0–N85.1)<br>Endometrial hyperplasia (ICD-10 class XIV, codes N85.0–N85.1)                                                | 18                            | 13,43*                   | 8                                   | 2,99                     |
| Воспаление болезни яичников и маточных труб<br>(класс XIV по МКБ-10, код N70)<br>Salpingitis and oophoritis (ICD-10 class XIV, code N70)                                                        | 41                            | 30,6                     | 90                                  | 33,58                    |
| Кисты яичников (класс XIV по МКБ-10, код N83.2)<br>Ovarian cysts (ICD-10 class XIV, code N83.2)                                                                                                 | 26                            | 19,4*                    | 20                                  | 7,46                     |
| Урогенитальные инфекции (класс I по МКБ-10,<br>коды A49.3, A56, A59)<br>Urogenital infections (ICD-10 class I, codes A49.3, A56, A59)                                                           | 50                            | 37,31                    | 90                                  | 33,58                    |
| Ожирение (класс IV по МКБ-10, код E66) до даты<br>и на момент установления диагноза ЗНО ЖПО<br>Obesity (ICD-10 class IV, code E66) before and at GMN diagnosis                                  | 49                            | 36,57                    | 109                                 | 40,67                    |
| Сахарный диабет (класс IV по МКБ-10, коды E10–E11)<br>Diabetes mellitus (ICD-10 class IV, codes E10–E11)                                                                                        | 15                            | 11,19                    | 28                                  | 10,45                    |

Окончание таблицы 4  
End of the table 4

| Фактор риска<br>Risk factor                                                                                              | Основная группа<br>Main group            |                          | Контрольная группа<br>Control group      |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                          | Количество, <i>n</i><br>Number, <i>n</i> | Доля, %<br>Percentage, % | Количество, <i>n</i><br>Number, <i>n</i> | Доля, %<br>Percentage, % |
| Артериальная гипертензия (класс IX по МКБ-10, коды I10—I13)<br>Hypertension (ICD-10 class IX, codes I10—I13)             | 71                                       | 52,99                    | 142                                      | 52,99                    |
| Ишемическая болезнь сердца (класс IX по МКБ-10, коды I20—I25)<br>Ischemic heart disease (ICD-10 class IX, codes I20—I25) | 45                                       | 33,58                    | 85                                       | 31,72                    |
| Болезни щитовидной железы (класс IV по МКБ-10, коды E00—E07)<br>Endocrine disorders (ICD-10 class IV, codes E00—E07)     | 51                                       | 38,06                    | 96                                       | 35,82                    |
| Высшее образование<br>Graduate degree                                                                                    | 17                                       | 12,69                    | 22                                       | 8,21                     |
| Курение<br>Smoking                                                                                                       | 8                                        | 5,97                     | 14                                       | 5,22                     |
| Злоупотребление алкоголем<br>Abusive drinking behavior                                                                   | 3                                        | 2,24                     | 18                                       | 6,72                     |

**Примечание.** ЗНО ЖПО — злокачественные новообразования женских половых органов.

\*Статистически значимые различия по сравнению с основной группой.

Note. GMN — gynecological malignant neoplasms.

\*Significant differences compared to the main group.

Таблица 5. Основные профессионально-производственные характеристики изучаемых групп женщин

Table 5. Main occupational characteristics of the study female groups

| Характеристика<br>Characteristic                                                                                                                                                                   | Основная группа<br>Main group | Контрольная группа<br>Control group |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Доля женщин, нанятых в 1948—1958 гг., %<br>Percentage of females hired in 1948—1958, %                                                                                                             | 54,5                          | 54,5                                |
| Средний возраст на момент трудоустройства на производственное объединение «Маяк», лет<br>Mean age at hire at the Mayak Production Association, years                                               | 27,8 ± 7,9                    | 27,6 ± 7,8                          |
| Доля женщин, нанятых в возрасте 20—29 лет, %<br>Percentage of females hired at age 20—29 years, %                                                                                                  | 53,7                          | 51,8                                |
| Продолжительность работы >10 лет, <i>n</i> (%)<br>Duration of employment >10 years, <i>n</i> (%)                                                                                                   | 92 (68,7)                     | 187 (69,8)                          |
| Доля женщин, подвергшихся внешнему гамма-излучению в поглощенной в матке дозе >0,5 Гр, %<br>Percentage of females externally exposed to gamma rays at uterus absorbed dose >0.5 Gy, %              | 24,6                          | 25,7                                |
| Средняя поглощенная в матке доза внешнего гамма-излучения, Гр<br>Mean uterus absorbed dose of external gamma-ray exposure, Gy                                                                      | 0,38 ± 0,58                   | 0,37 ± 0,51                         |
| Доля женщин, подвергшихся внутреннему альфа-облучению в поглощенной в гонадах дозе >0,005 Гр, %<br>Percentage of females internally exposed to alpha particles at gonad absorbed dose >0.005 Gy, % | 3,7                           | 3,4                                 |
| Средняя поглощенная в гонадах доза внутреннего альфа-облучения, Гр<br>Mean gonad absorbed dose of internal alpha-particle exposure, Gy                                                             | 0,002 ± 0,01                  | 0,001 ± 0,002                       |

внешнему гамма- и внутреннему альфа-облучению в наибольших поглощенных в матке и гонадах суммарных дозах ( $0,55 \pm 0,74$  и  $0,01 \pm 0,02$  Гр соответственно).

### Обсуждение

Результаты настоящего исследования показали, что заболеваемость ЗНО ЖПО ожидаемо зависела от возраста, который является одним из главных ФР развития ЗНО [9, 10].

Первое место в структуре ЗНО ЖПО изучаемой когорты женщин занял рак тела матки, что также хорошо согласуется со структурой заболеваемости ЗНО ЖПО у женского населения РФ [4].

Более чем у 70 % женщин основной группы ЗНО ЖПО диагностированы после прекращения функции деторождения. Изменение гормонального фона в период и после менопаузы приводит к снижению иммунного статуса организма и, как следствие, возникновению опухолей женской репродуктивной системы [21].

Большинством авторов установлена связь фоновых предраковых процессов с развитием ЗНО ЖПО [13], и в настоящем исследовании выявлено, что у 10,4 % женщин основной группы до установления ЗНО ЖПО имелся эндометриоз, который характеризовался многими признаками доброкачественного опухолевого процесса и ФР развития некоторых форм ЗНО, в первую очередь рака яичников [15, 22].

Практически у 35 % женщин основной группы были зарегистрированы менопаузальные кровотечения из половых путей. Выявлено, что у пациенток с патологией эндометрия в климактерический период предвестниками ЗНО ЖПО являлись атрофические, гиперпластические изменения эндометрия, а также кровянистые выделения [13]. При анализе [10, 11] показано, что заболеваемость раком эндометрия у женщин с постменопаузальными кровотечениями составляет 5–10 % и может достигать 25 % у пациенток в сочетании с другими ФР и увеличением возраста. Исследование [23] группы из 748 женщин с генитальными кровотечениями, происходящими через год по-

сле последней менструации, показало, что у этих женщин чаще всего регистрировали ЗНО шейки матки (59,26 %) и ЗНО эндометрия (29,63 %).

Более чем у 40 % женщин основной группы имела миома матки, которая регистрировалась на 9 % чаще по сравнению с группой контроля. Многими авторами доказана взаимосвязь между возникновением ЗНО ЖПО и наличием доброкачественных опухолей, в частности миомы матки [13].

Проведенное исследование показало, что частота гиперпластического процесса эндометрия у женщин была выше в основной группе (13,43 %) по сравнению с группой контроля (2,99 %). Гиперплазия эндометрия, особенно при атипии, представляет собой серьезную клиническую проблему, поскольку может быть предшественником рака эндометрия [24].

Частота развития кист яичников была статистически значимо выше у женщин основной группы (19,4 %) при сравнении с контрольной группой (7,46 %); доказано, что наличие кист является ФР развития ЗНО яичников [13].

Результаты исследования ЗНО ЖПО дают возможность эффективно организовать помощь онкологическим больным, в том числе женщинам-работницам, деятельность которых связана с воздействием ионизирующего излучения [25].

### Выводы

У женщин изучаемой когорты с установленным диагнозом ЗНО ЖПО, подвергшихся профессиональному воздействию ионизирующего излучения, в ходе исследования отмечены различия по отдельным характеристикам репродуктивного здоровья (меньшее количество беременностей и аборт, моложе возраст на момент последних родов) и отдельным ФР (выше частота эндометриоза, кровотечений в период менопаузы, миомы матки, гиперпластического процесса эндометрия, кист яичников) при сравнении с контрольной группой. В дальнейшем планируется провести анализ показателей и риска заболеваемости ЗНО ЖПО с учетом радиационных и указанных нерадикационных факторов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ginsburg O., Bray F., Coleman M.P. et al. The global burden of womens cancer: A grand challenge in global health. *Lancet* 2017;389(10071):847–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31392-7.
- Гатагажева З.М., Зеленова О.В., Узденова З.Х. и др. Заболеваемость и смертность от злокачественных заболеваний женских репродуктивных органов в республике Ингушетия. Социальные аспекты здоровья населения 2019;65(4):1–26. [Gatagazheva Z.M., Zelenova O.V., Uzdenova Z.H. et al. Incidence and mortality from malignant diseases of female reproductive organs in the republic of Ingushetia. *Sotsialnye aspekty zdorovya naseleniya* = Social Aspects of Population Health 2019;65(4):1–26. (In Russ.)].
- Минаков С.Н. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы и женских половых органов (шейки матки, тела матки, яичников) в Московской области в 2015 году. Злокачественные опухоли 2017;7(1):67–9. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-1-67-69. [Minakov S.N. Morbidity and mortality from breast cancer and female genital organs (cervix, uterus, ovaries)

- in the Moscow region in 2015. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2017;7(1):67–69. (In Russ.).
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia over 2017 (incidence and mortality). Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. 250 p. (In Russ.).]
5. Писарева Л.Ф., Мельник А.А., Одицова И.Н. и др. Рак репродуктивных органов: эпидемиология, факторы риска. Сибирский онкологический журнал 2003;(1):56–71. [Pisareva L.F., Mel'nik A.A., Odintsova I.N. et al. Reproductive organ cancers: epidemiology risk factors. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2003;(1):56–71. (In Russ.).]
6. Козаченко В.П. Рак женских половых органов; профилактика, диагностика, лечение. Сибирский онкологический журнал 2002;(3–4):21–3. [Kozachenko V.P. Gynecological cancers: prevention, diagnostics, treatment. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2002;(3–4):21–3. (In Russ.).]
7. Мороз Г.С. Злокачественные новообразования женских половых органов у лиц, подвергшихся переоблучению в условиях производства. Бюллетень радиационной медицины 1978;(4):37–40. [Moroz G.S. Gynecological malignant neoplasms in occupationally overexposed to ionizing radiation individuals. Byulleten radiatsionnoy meditsiny = Radiation Medicine Bulletin 1978;4:37–40. (In Russ.).]
8. Muhammad Torequl I. Treatment strategies of cancers in female reproductive system. EC Orthopaedics 2017;7(3):135–9.
9. Utada M., Brenner A.V., Preston D.L. et al. Radiation risks of uterine cancer in atomic bomb survivors: 1958–2009. JNCI Cancer Spectrum 2018;2(4):1–6. DOI: 10.1093/jncics/pky081.
10. Zagaria M.A.E. Postmenopausal vaginal bleeding. U. S. Pharmacist 2008;33(9):28–32.
11. Lau T.C., Spiryda L.B. Diagnosis and Management of Postmenopausal Bleeding. In: Handbook of Gynecology. Springer, 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-17002-2\_46-1.
12. Пономаренко И.В., Демакова Н.А., Алтухова О.Б. Молекулярные механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация 2016;19(240):17–22. [Ponomarenko I.V., Demakova N.A., Altukhova O.B. Molecular mechanisms of endometrial hyperplastic processes. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Academic journal of the State University of Belgorod. Series: Medicine. Pharmacy 2016;19(240):17–22. (In Russ.).]
13. Сулейманова Н.Д. Факторы риска злокачественных новообразований женских половых органов (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий 2014;21(1):115–21. [Suleimanova N.D. Risk factors of malignant neoplasms of female genital organs (review of literature). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies 2014;21(1):115–21. (In Russ.).] DOI: 10.12737/3326.
14. Маненков П.В. Рак женских половых органов. Казанский медицинский журнал 1938;34(11–12):1198–204. [Manenkov P.V. Gynecological cancers. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal 1938;34(11–12):1198–204. (In Russ.).]
15. Kvaskoff M., Horne A.W., Missmer S. Informing women with endometriosis about ovarian cancer risk. Lancet 2017;390(10111):2433, 2434. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33049-0.
16. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Калиничева Е.В. Два пути развития серозного рака. Онкогинекология 2014;(3):42–8. [Zhordania K.I., Payanidi Yu.G., Kalinicheva E.V. Two ways of the development of serous epithelial "Ovarian" cancer. Onkoginekologiya = Oncogynecology 2014;3:42–8. (In Russ.).]
17. Аклев А.В. Реакции тканей на хроническое воздействие ионизирующего излучения. Радиационная биология. Радиоэкология 2009;49(1):5–20. [Aklev A.V. Tissue response to chronic ionizing radiation exposure. Radiatsionnaya biologiya. Radioecology 2009;49(1):5–20. (In Russ.).]
18. Румянцева А.В., Азизова Т.В., Пикулина М.В. Описательная характеристика и перспективы использования базы данных когорты женщин, подвергшихся профессиональному облучению. Проблемы репродукции 2015;21(5):29–37. [Rumyantseva A.V., Azizova T.V., Pikulina M.V. Descriptive characteristics of cohort of females professionally exposed to radiation. Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction 2015;21(5):29–37. (In Russ.).]
19. Azizova T.V., Day R.D., Wald N. et al. The "Clinic" medical-dosimetric database of Mayak production association workers: Structure. Characteristics and prospects of utilization. Health Physics 2008;94(5):449–58. DOI: 10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2.
20. Румянцева А.В., Азизова Т.В., Банникова М.В. и др. Рак молочной железы у женщин, подвергшихся профессиональному облучению. Проблемы репродукции 2019;25(5):22–9. [Rumyantseva A.V., Azizova T.V., Bannikova M.V. et al. Characteristics of breast cancer in females occupationally exposed to ionizing radiation. Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction 2019;25(5):22–9. (In Russ.).] DOI: 10.17116/repro201912505122.
21. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Бабаева Н.А. и др. Влияние патогенетического варианта постменопаузы на возникновение опухолей женской репродуктивной системы. Опухоли женской репродуктивной системы 2013;(1–2):60–6. [Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Babaeva N.A. et al. Impact of the pathogenetic type of postmenopause on the occurrence of tumors of the female reproductive system. Opukholi zhenskoj reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2013;(1–2):60–6. (In Russ.).]
22. Kim H. S., Kim T.H., Chung H.H. et al. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. Brit J Cancer 2014;110:1878–90. DOI: 10.1038/bjc.2014.29.
23. Albuquerque Neto L.C., Sartori M.G., Baracat E.C. et al. Postmenopausal genital bleeding. Sao Paulo Med J 1995;113(5):987–91. DOI: 10.1590/s1516-31801995000500005.
24. Sobczuk K., Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. Menopause Rev 2017;16(3):107–111. DOI: 10.5114/pm.2017.70589.
25. Мехиева Э.Х., Хаджиева Х.С., Мусаева М.У. и др. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы женщин ЧР за период 2007–2017 гг. Всероссийская научно-практическая конференция студентов, молодых ученых и аспирантов «Наука и молодежь», 2018. С. 65–70. [Mekhieva E.Kh., Khadzhieva Kh.S., Musaeva M.U. et al. Incidence analyses of reproductive organ malignant neoplasms in females over 2007–2017. National Russian research/practice conference for students, young researchers and doctorate students "Science and the young", 2018. Pp. 65–70. (In Russ.).]

**Вклад авторов**

A.B. Румянцева: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

T.B. Азизова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;

M.B. Банникова: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

**Authors' contributions**

A.V. Rumyantseva: development of research design, review of publications on the theme of the article, writing the article;

T.V. Azizova: development of research design, writing the article;

M.V. Bannikova: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

A.B. Румянцева / A.V. Rumyantseva: <https://orcid.org/0000-0002-3056-3395>

T.B. Азизова / T.V. Azizova: <https://orcid.org/0000-0001-6954-2674>

M.B. Банникова / M.V. Bannikova: <https://orcid.org/0000-0002-2755-6282>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование исследования.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Для проведения настоящего ретроспективного эпидемиологического исследования не требовалось непосредственного прямого контакта с членами когорты. Исследование было одобрено комитетом по этике ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства», который подтвердил, что необходимости в подписанных согласиях на участие в исследовании нет. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** This retrospective epidemiological study did not require direct contact with cohort members. The study was approved by the ethics committee of the Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical Biological Agency, which confirmed that there was no need for signed consents to participate in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-89-96



# Нейросетевой анализ некоторых молекулярных параметров цервикального эпителия для диагностики рака шейки матки

**Е.В. Каюкова<sup>1</sup>, В.А. Мудров<sup>1</sup>, Л.Ф. Шолохов<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 672000 Чита, ул. Горького, 39А;<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; Россия, 664003 Иркутск, ул. Тимирязева, 16**Контакты:** Елена Владимировна Каюкова [elena\\_pochta22@mail.ru](mailto:elena_pochta22@mail.ru)

**Введение.** Персонализированный подход является основой оказания современной специализированной помощи онкологическим больным. Актуальность рака шейки матки (РШМ) во всем мире по-прежнему высока, продолжается поиск надежных диагностических критериев малигнизации цервикального эпителия. Развитие омных технологий в рамках персонализированной диагностики привело к получению огромного массива результатов, анализ которых нередко сложен. Эту задачу позволяет решить нейросетевой анализ данных.

**Цель исследования** – создать технологию диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) и РШМ, основанную на нейросетевом анализе некоторых молекулярных параметров.

**Материалы и методы.** Исследование проведено среди пациенток с ЦИН III степени ( $n = 15$ ), больных РШМ I–IV стадий ( $n = 49$ ). Контрольную группу составили женщины-добровольцы без патологии шейки матки ( $n = 15$ ). Изучаемые молекулярные параметры: спектр высших жирных кислот определялся в биоптатах шейки матки, белки OPN, ICAM-1 исследовались в сыворотке крови, белки иммунного цикла sCD25, sCD27 – в цервикальном эпителии. Методы исследования: газожидкостная хроматография, проточная цитометрия.

**Результаты.** Выявлены значимые различия по спектру высших жирных кислот, локальной величине sCD27 среди исследуемых групп. В многослойный персептрон включены  $C_{18:2\omega6}$ , OPN, ICAM-1, sCD25, sCD27. Проведенный нейросетевой анализ полученных молекулярных данных позволяет с высокой точностью диагностировать как ЦИН III степени ( $Se = 0,92$ ;  $Sp = 0,87$ ;  $AUC = 0,94$ ;  $p < 0,001$ ), так и РШМ ( $Se = 1,00$ ;  $Sp = 1,00$ ;  $AUC = 1,00$ ;  $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Созданная модель позволяет с высокой точностью диагностировать ЦИН III степени и РШМ. Конфигурация многослойного персептрона позволяет подтвердить и обосновать патофизиологические взаимосвязи между изучаемыми молекулярными показателями, что расширяет представления о механизмах цервикального канцерогенеза.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, высшие жирные кислоты, воспалительные белки, белки иммунного цикла, нейросети

**Для цитирования:** Каюкова Е.В., Мудров В.А., Шолохов Л.Ф. Нейросетевой анализ некоторых молекулярных параметров цервикального эпителия для диагностики рака шейки матки. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):89–96. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-89-96.

## Neural network analysis of some molecular parameters of the cervical epithelium for cervical cancer diagnostics

**E. V. Kayukova<sup>1</sup>, V. A. Mudrov<sup>1</sup>, L. F. Sholochov<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Chita State Medical Academy; 39A Gorkogo St., Chita 672000, Russia;<sup>2</sup>Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; 16 Timiryazeva St., Irkutsk 664003, Russia**Contacts:** Elena Vladimirovna Kayukova [elena\\_pochta22@mail.ru](mailto:elena_pochta22@mail.ru)

**Background.** A personalized approach is the basis for the specialized care for cancer patients. The relevance of cervical cancer (CC) is still high. The searches for diagnostic criteria of cervical epithelium malignancy are continuing. The application of modern technologies has led to a big number of results, the analysis of which is often difficult. The neural network data analysis allows to solve these problems.

**Objective:** to create a technology for diagnosing cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and CC, based on a neural network analysis of some molecular parameters.

**Materials and methods.** The research carried out among patients with CIN III ( $n = 15$ ), patients with CC stages I–IV ( $n = 49$ ). The control group consisted of female volunteers without cervical pathology ( $n = 15$ ). Studied molecular parameters: the spectrum of fatty acids was determined in cervical biopsies, proteins OPN, ICAM-1 were studied in blood serum, proteins of the immune cycle sCD25, sCD27 – in the cervical epithelium. Research methods: gas-liquid chromatography, flow cytometry.

**Results.** Significant differences of fatty acids spectrum, local level sCD27 were revealed in among the studied groups. The multilayer perceptron included  $C_{18:2\omega6}$ , OPN, ICAM-1, sCD25, sCD27. The performed neural network analysis of the molecular data allows to diagnose CIN III (Se = 0.92; Sp = 0.87; AUC = 0.94;  $p < 0.001$ ) and CC (Se = 1.00; Sp = 1.00; AUC = 1.00;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The created model makes it possible to diagnose CIN III and CC with high accuracy. The configuration of the multilayer perceptron allows confirming the pathophysiological relationships between the studied molecular parameters, to expand the understanding of the mechanisms of cervical carcinogenesis.

**Key words:** cervical cancer, fatty acids, inflammatory proteins, proteins of the immune cycle, neural networks

**For citation:** Kayukova E.V., Mudrov V.A., Sholochov L.F. Neural network analysis of some molecular parameters of the cervical epithelium for cervical cancer diagnostics. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(3):89–96. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-89-96.

## Введение

Современная онкология невозможна без персонализированного подхода во всех аспектах ведения пациента: от индивидуальной программы профилактики возникновения онкологического заболевания до персональной программы лечения и реабилитации [1, 2].

Рак шейки матки (РШМ) является одной из самых частых опухолей среди женщин репродуктивного и трудоспособного возраста [3]. Известные методы цервикального скрининга и диагностики не обладают высокой точностью [4]. Так, по данным Т.В. Сушинской и соавт., точность диагностики предраковых заболеваний и РШМ на амбулаторном этапе составляет 42,2 %, при этом чаще встречается гиподиагностика опухолевого процесса [5].

Причинами этого могут быть как дефекты выполнения диагностических процедур, так и объективные сложности, связанные с особенностями морфогенеза цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН). В частности, Л.И. Короленкова сообщила о наличии у 71,8 % больных сочетания ЦИН разных степеней. У 36 % пациенток выявлено сочетание микроинвазивного РШМ и ЦИН I степени, что обусловлено опухолевой гетерогенностью на фоне генетической нестабильности клеток цервикального эпителия под действием вируса папилломы человека [6].

Таким образом, актуальны работы по комплексному изучению молекулярных критериев состояния цервикального эпителия.

Развитие омных технологий привело к получению огромного массива данных для исследователей. В таких условиях очень важно умение выделять главные молекулярные параметры, определяющие истинное биологическое состояние клетки, и на основе их анализа диагностировать опухолевое поражение, определять тактику лечения.

Эти задачи позволяют решить нейросетевой анализ данных, основанный на алгоритмах работы биологических нейронных сетей [7].

**Цель исследования** — создать технологию диагностики ЦИН и РШМ, основанную на нейросетевом анализе некоторых значимых молекулярных параметров.

## Материалы и методы

Для решения поставленной цели с согласия локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России выполнено проспективное исследование с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения. В исследование включены пациентки-добровольцы с патологией цервикального эпителия до проведения лечения, согласившиеся на участие в нем. Рандомизация на группы проводилась по результату морфологического подтвержденного состояния эпителия шейки матки (классификация IARC Всемирной организации здравоохранения, 4-е издание, 2014; градация ЦИН тяжелой степени проводилась с учетом соответствующей гистологической классификации на основании степени тяжести цервикального поражения).

Исследуемые группы: группа I — пациентки с предопухолевым поражением шейки матки с морфологически установленным диагнозом ЦИН III степени ( $n = 15$ ); группа II — пациентки с плоскоклеточным РШМ I–IV стадий ( $n = 49$ ).

Контрольную группу составили женщины-добровольцы без наличия патологии шейки матки, что подтверждено цитологическим исследованием по Папаниколу ( $n = 15$ ).

Группы были сопоставимы по сопутствующей патологии и возрасту. Средний возраст пациенток составил  $38 \pm 8,26$  года.

В перечень изучаемых молекулярных параметров вошли спектр высших жирных кислот (ВЖК), воспалительные белки остеоопонтин (OPN), молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), белки иммунного цикла sCD25, sCD27 с учетом их известного участия в механизмах канцерогенеза.

Исследование ВЖК производили в цервикальном эпителии методом газожидкостной хроматографии по описанной нами ранее методике на газовом хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия) с использованием плазменно-ионизационного детектора и капиллярной колонки FFAP (США).

Определение содержания воспалительных белков (OPN, ICAM-1) в сыворотке крови, а также белков иммунного цикла (sCD25, sCD27) в цервикальном эпителии проводили методом проточной цитометрии (FC500 Beckman Coulter, США) с использованием панелей Human Vascular Inflammation Panel 1 (Канада), HU Immune Checkpoint Panel 1-S/P (10-plex) w/FP (Канада).

При проведении статистического анализа авторы руководствовались едиными требованиями для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы, и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [8, 9]. Анализ нормальности распределения признаков с учетом преимущественной численности исследуемых групп, равной 50 пациенток и менее, проводили путем оценки критерия Шапиро–Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представлены в виде медианы, I и III квартилей: Me [Q1; Q3]. Для сравнения 4 независимых групп по 1 количественному признаку использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису (H). При наличии статистически значимых различий с учетом поправки Бонферрони проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна–Уитни. Во всех случаях  $p < 0,017$  считали статистически значимым. Наиболее значимые параметры включены в тестовую базу данных, которая легла в основу обучения многослойного персептрона. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics v. 25.0 (International Business Machines Corporation, США).

## Результаты

При межгрупповом сравнении содержания насыщенных ВЖК локусов цервикального рака и предрака достоверные различия выявлены по положительным балансам  $C_{14:0}$  (в очаге малигнизации на 34,7 % больше ( $p < 0,001$ )) и метилстеариновой кислот  $C_{19:0}$  (верифицировалась только в группе РШМ) и отрицательным балансам пентадекановой  $C_{15:0}$ , пальмитиновой  $C_{16:0}$

и гептадекановой кислот  $C_{17:0}$  (в зоне цервикального рака на 18,8; 9,2 и 51 % меньше ( $p < 0,001$ )) (табл. 1).

При анализе пула мононенасыщенных жирных кислот в очаге тяжелой дисплазии и локусе цервикального рака выявлено статистически значимое повышение пула  $C_{14:1}$  и  $C_{18:1}$  на 10 и 18 % соответственно ( $p < 0,001$ ) и снижение уровней  $C_{15:1}$  и  $C_{17:1}$  в 3,64 раза и на 29,1 % соответственно ( $p < 0,001$ ) в зоне малигнизации.

В локусе предрака по сравнению с очагом малигнизации доля всех полиненасыщенных жирных кислот за исключением  $C_{18:3\omega6}$ ,  $C_{18:3\omega3}$ ,  $C_{20:3\omega6}$  и  $C_{20:4\omega6}$  увеличилась ( $p < 0,001$ ).

При изучении воспалительных белков в сыворотке крови исследуемых групп не выявлено достоверных различий по количеству OPN и ICAM-1 (табл. 2).

Количественный анализ белков иммунного цикла показал, что у больных РШМ на локальном уровне величина sCD27 была максимальной и превышала соответствующие показатели в группах контроля и предрака в 4,3 [2,8; 3,6] раза ( $p = 0,01$ ) и в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 3).

Для определения диагностической значимости изучаемых параметров в отношении РШМ и предраковых заболеваний цервикального эпителия проведен нейросетевой анализ с включением наиболее значимых, по нашему мнению и данным источников литературы, молекулярных показателей:  $C_{18:2\omega6}$ , OPN, ICAM-1, sCD25, sCD27.

Технология ранней диагностики ЦИН и РШМ реализована на базе многослойного персептрона, доля неверных предсказаний которого в процессе обучения составила 2,9 %. Исходя из значений нормализованной важности исследуемых показателей, в структуру обучаемой нейронной сети были включены 5 входных нейронов. Нейронная сеть содержала 1 скрытый слой, состоящий из 3 функциональных единиц, и 3 выходных нейрона (рис. 1).

В качестве функции активации в скрытом слое выступал гиперболический тангенс, в выходном слое – Softmax, в качестве функции ошибки – перекрестная энтропия. Исходя из значений предсказанной псевдоявности, полученная нейросеть позволяет достаточно эффективно дифференцировать наличие как ЦИН, так и РШМ (рис. 2).

Между тем обращает на себя внимание тот факт, что полученная нейронная сеть обладает достаточной информативностью для диагностики как ЦИН (Se = 0,92; Sp = 0,87; AUC = 0,94;  $p < 0,001$ ), так и РШМ (Se = 1,00; Sp = 1,00; AUC = 1,00;  $p < 0,001$ ).

В процессе тестирования нейронной сети на выборке, состоящей из 15 пациенток, доля неверных предсказаний составила 26,7 % (4/15). Отсутствие функциональной зависимости между результатом диагностики и объективной действительностью может быть связано с небольшим объемом предопухолевого поражения цервикального эпителия.

Таблица 1. Уровень высших жирных кислот (%/клетка) в клетках шейки матки в зависимости от вида поражения цервикального эпителия, Me [Q1; Q3], df = 2

Table 1. Fatty acids Spectrum (%/cell) in the cervical cells depending on the type cervical epithelium disease, Me [Q1; Q3], df = 2

| Жирная кислота<br>Index fatty acid | Контрольная группа<br>(n = 15)<br>Control group (n = 15) | Группа I<br>«Предрак» (n = 15)<br>Group I «Precancer» (n = 15) | Группа II «РШМ» (n = 49)<br>Group II «Cervical cancer»<br>(n = 49) | Статистическая<br>значимость<br>Statistical significance |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| C <sub>14:0</sub>                  | 2,75 [2,24; 3,09]                                        | 3,36 [3,03; 3,69]                                              | 4,22 [4,02; 4,78]                                                  | H = 29,2<br>p < 0,001                                    |
| C <sub>15:0</sub>                  | 2,03 [1,94; 2,13]                                        | 1,97 [1,92; 2,02]                                              | 1,55 [1,54; 1,60]                                                  | H = 22,3<br>p < 0,001                                    |
| C <sub>16:0</sub>                  | 24,47 [22,5; 26,4]                                       | 32,6 [30,98; 34,20]                                            | 29,9 [28,5; 31,7]                                                  | H = 36,1<br>p < 0,001                                    |
| C <sub>17:0</sub>                  | 1,67 [1,59; 2,03]                                        | 2,97 [2,47; 3,47]                                              | 2,01 [1,47; 2,38]                                                  | H = 24,7<br>p < 0,001                                    |
| C <sub>18:0</sub>                  | 9,02 [8,7; 12,01]                                        | 10,7 [7,24; 14,24]                                             | 13,8 [11,9; 14,3]                                                  | H = 5,1<br>p < 0,001                                     |
| C <sub>19:0</sub>                  | —                                                        | —                                                              | 3,91 [3,53; 4,33]                                                  | H = 43,9<br>p < 0,001                                    |
| C <sub>20:0</sub>                  | 2,75 [2,14; 2,96]                                        | 1,13 [1,07; 1,20]                                              | 1,63 [1,47; 1,68]                                                  | H = 27,7<br>p < 0,001                                    |
| C <sub>14:1</sub>                  | 1,39 [1,37; 1,41]                                        | 1,17 [1,16; 1,18]                                              | 1,31 [1,22; 2,19]                                                  | H = 5,1<br>p = 0,077                                     |
| C <sub>15:1</sub>                  | 0,80 [0,78; 0,89]                                        | 2,45 [1,95; 2,95]                                              | 0,67 [0,66; 0,68]                                                  | H = 23,3<br>p < 0,001                                    |
| C <sub>16:1</sub>                  | 2,74 [2,29; 3,05]                                        | 4,13 [3,32; 4,94]                                              | 3,95 [3,56; 4,94]                                                  | H = 28,5<br>p < 0,001                                    |
| C <sub>17:1</sub>                  | 2,51 [2,42; 2,60]                                        | 1,30 [1,09; 1,51]                                              | 0,57 [0,52; 0,86]                                                  | H = 39,2<br>p < 0,001                                    |
| C <sub>18:1</sub>                  | 16,1 [13,7; 18,2]                                        | 21,3 [19,8; 22,8]                                              | 24,2 [22,9; 25,3]                                                  | H = 31,1<br>p < 0,001                                    |
| C <sub>18:2ω6</sub>                | 12,20 [10,34; 14,93]                                     | 9,03 [8,58; 9,48]                                              | 4,65 [3,95; 5,02]                                                  | H = 38,8<br>p < 0,001                                    |
| C <sub>18:3ω6</sub>                | 4,32 [3,74; 5,06]                                        | 1,27 [1,09; 1,45]                                              | 1,95 [1,54; 1,99]                                                  | H = 37,4<br>p < 0,001                                    |
| C <sub>18:3ω3</sub>                | 2,35 [2,09; 2,70]                                        | 0,46 [0,23; 0,69]                                              | 0,65 [0,16; 0,82]                                                  | H = 31,3<br>p < 0,001                                    |
| C <sub>20:3ω6</sub>                | 2,96 [2,47; 3,89]                                        | 1,35 [1,14; 1,56]                                              | 1,32 [1,85; 1,68]                                                  | H = 30,8<br>p < 0,001                                    |
| C <sub>20:4ω6</sub>                | 4,42 [3,68; 5,23]                                        | 1,81 [1,35; 2,27]                                              | 2,21 [1,62; 2,35]                                                  | H = 20,1<br>p < 0,001                                    |
| C <sub>20:5ω3</sub>                | 3,72 [3,08; 4,04]                                        | 2,32 [2,04; 2,61]                                              | 2,08 [1,76; 2,31]                                                  | H = 31,9<br>p < 0,001                                    |
| C <sub>22:5ω3</sub>                | 1,97 [1,67; 2,28]                                        | 0,60 [0,39; 0,82]                                              | 0,29 [0,22; 0,81]                                                  | H = 34,5<br>p < 0,001                                    |

### Обсуждение

Молекулярная роль изучаемых параметров в цервикальном канцерогенезе была установлена нами ранее [10, 11]. В настоящем исследовании, используя нейросетевой анализ комплекса лабораторных показате-

лей, мы создали диагностическую модель по выявлению РШМ.

Выделение сывороточного уровня OPN и локального содержания C<sub>18:2ω6</sub> в рамках одного слоя нейросети неслучайно. Ранее нами была установлена

**Таблица 2.** Уровень некоторых сосудисто-воспалительных факторов в сыворотке крови в зависимости от вида поражения цервикального эпителия,  $Me [Q1; Q3]$ , нг/мл,  $df = 2$

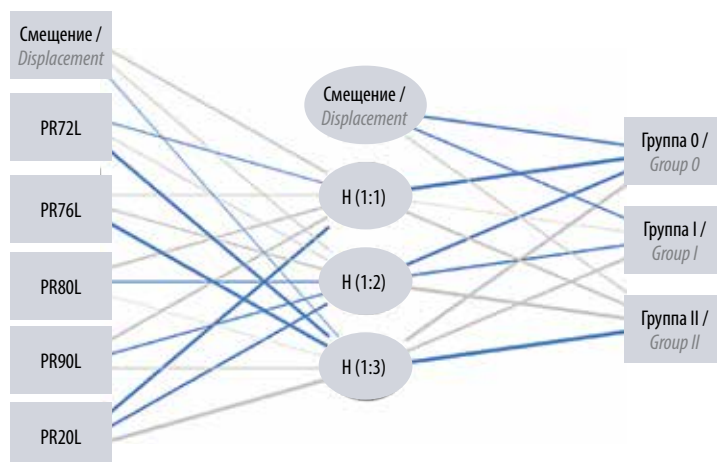
**Table 2.** Serum protein level depending on the type cervical epithelium disease,  $Me [Q1; Q3]$ , ng/ml,  $df = 2$

| Белок<br>Protein | Контрольная группа<br>( $n = 15$ )<br>Control group ( $n = 15$ ) | Группа I «Предрак»<br>( $n = 15$ )<br>Group I "Precancer" ( $n = 15$ ) | Группа II «РШМ» ( $n = 49$ )<br>Group II "Cervical cancer" ( $n = 49$ ) | Статистическая<br>значимость<br>Statistical significance |
|------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| OPN              | 16,88 [12,37; 28,67]                                             | 25,69 [10,00; 43,09]                                                   | 18,81 [12,225; 32,32]                                                   | $H = 0,462$<br>$p = 0,794$                               |
| ICAM-1           | 4,55 [2,75; 18,40]                                               | 5,64 [2,35; 16,96]                                                     | 4,32 [2,81; 8,84]                                                       | $H = 0,434$<br>$p = 0,805$                               |

**Таблица 3.** Локальный уровень белков иммунного цикла в цервикальной слизи в зависимости от вида поражения шейки матки,  $Me [Q1; Q3]$ , пг/мл,  $df = 2$

**Table 3.** Local level immune cycle protein depending on the type cervical epithelium disease,  $Me [Q1; Q3]$ , pg/ml,  $df = 2$

| Белок<br>Protein | Контрольная группа<br>( $n = 15$ )<br>Control group ( $n = 15$ ) | Группа I «Предрак» ( $n = 15$ )<br>Group I "Precancer" ( $n = 15$ ) | Группа II «РШМ» ( $n = 49$ )<br>Group II "Cervical cancer" ( $n = 49$ ) | Статистическая<br>значимость<br>Statistical significance |
|------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| sCD25            | 2,83 [3,92; 8,33]                                                | 14,13 [5,29; 16,5]                                                  | 9,58 [8,31; 10,86]                                                      | $H = 5,763$<br>$p = 0,56$                                |
| sCD27            | 8,13 [8,13; 14,17]                                               | 23,9 [15,2; 48,0]                                                   | 35,09 [29,36; 40,83]                                                    | $H = 14,49$<br>$p = 0,01$                                |



**Рис. 1.** Конфигурация многослойного перцептрона. PR72L – OPN; PR76L – ICAM-1; PR80L – sCD25; PR90L – sCD27; PR20L –  $C_{18:2\omega6}$

**Fig. 1.** Multilayer perceptron configuration. PR72L – OPN; PR76L – ICAM-1; PR80L – sCD25; PR90L – sCD27; PR20L –  $C_{18:2\omega6}$

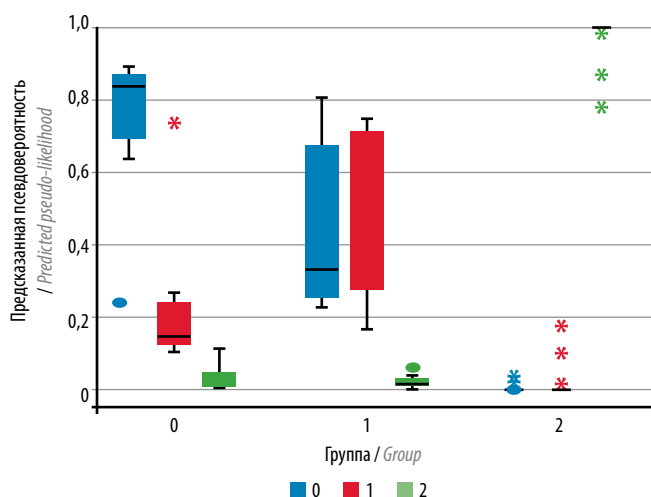
коканцерогенная роль каждого из них в цервикальном канцерогенезе [10, 11]. В настоящее время известна общая мишень воздействия как для OPN, так и для  $C_{18:2\omega6}$  – это рецептор CD36, который экспрессируется на многих клетках, в том числе гепатоцитах, макрофагах и опухолевых клетках, и относится к классу scavenger-рецепторов. Его патофизиологическая роль многогранна и заключается в активации провоспалительного фенотипа макрофагов, стимуляции синтеза провоспалительных хемокинов, активации тромбоцитов, ингибировании апоптоза [12].

Известно, что экспрессия CD36 может контролироваться активностью PPAR $\gamma$  под действием линолевой кислоты, а также непосредственно OPN [13, 14].

Использование двойной комбинации анти-CD36- и анти-PD–L1-препаратов на линиях меланомы привело к значимому подавлению роста опухолевых клеток в эксперименте [15].

Таким образом, патофизиологический эффект OPN и  $C_{18:2\omega6}$  в цервикальном канцерогенезе определяется коканцерогенным действием.

Патофизиологическое обоснование выделения 2-го слоя нейронной сети обусловлено, вероятно,



**Рис. 2.** Оценка предсказанной псевдовероятности конкретной патологии шейки матки,  $p < 0,001$ . 0 – отсутствие патологии цервикального эпителия; 1 – цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени; 2 – рак шейки матки

**Fig. 2.** Assessment of the predicted pseudo-likelihood of the specific cervical pathology,  $p < 0.001$ . 0 – no pathology of the cervical epithelium; 1 – cervical intraepithelial neoplasia III degree; 2 – cervical cancer

участием линолевой кислоты в механизмах ингибирования иммунного цикла в очаге неоплазии. Известно, что атипичный метаболизм жирных кислот определяет активность опухолевого микроокружения (провоспалительный и иммуносупрессивный фенотип Т-лимфоцитов в опухолевом очаге) и состояние иммунорезистентности опухолевых клеток к препаратам из класса чек-пойнт-ингибиторов [16–18].

Последнее обусловлено влиянием атипичного жирнокислотного состава липидов мембран опухолевой клетки на экспрессию белков иммунного цикла, что провоцирует формирование приобретенной иммунорезистентности к опухолевым клеткам [19, 20].

В литературе мы нашли несколько механизмов участия ВЖК в экспрессии белков иммунного цикла. В клетках инвазивного рака молочной железы уровень экспрессии PD-L1 и PD-L2 зависел от экспрессии белка FABP7, отвечающего за транспорт полиненасыщенных жирных кислот [21]. Доказано, что ВЖК влияют на активность PPAR, который имеет решающее значение для функционирования Т-клеток путем воздействия на экспрессию PD-L1 [16]. Вероятнее всего, линолевая кислота влияет на экспрессию sCD25 и sCD27, что способствует избеганию противоопухолевого иммунного ответа.

В рамках 3-го слоя нейросети выделены 2 показателя: OPN и ICAM-1, определяемые в крови. В настоящее время известна их патофизиологическая взаимосвязь в каскаде метастазирования клеточных линий рака молочной железы. В частности, OPN индуцирует экспрессию ICAM-1 через сигнальный путь киназы mTOR/p70S6, а также путем воздействия на фактор NF-κB [22].

Таким образом, патофизиологическое обоснование проведенного нейросетевого анализа выглядит логичным и аргументированным.

## Выводы

Проведенный нейросетевой анализ полученных молекулярных данных позволяет с высокой точностью диагностировать как ЦИН III степени ( $Se = 0,92$ ;  $Sp = 0,87$ ;  $AUC = 0,94$ ;  $p < 0,001$ ), так и РШМ ( $Se = 1,00$ ;  $Sp = 1,00$ ;  $AUC = 1,00$ ;  $p < 0,001$ ), что не уступает традиционной цитологической диагностике. Конфигурация многослойного персептрона позволяет подтвердить и обосновать патофизиологические взаимосвязи между изучаемыми молекулярными показателями, что расширяет представления о механизмах цервикального канцерогенеза.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика в онкологии: новые тенденции. Медицинский академический журнал 2019;19(4):25–32. [Imyanitov E.N. Molecular diagnostics in oncology: new trends. Meditsinskiy akademichesiy zhurnal = Medical Academic Journal 2019;19(4):25–32. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/MAJ19281.
2. Ogino Sh., Nowak J., Hamada T. et al. Integrative analysis of exogenous, endogenous, tumour and immune factors for precision medicine. Gut 2018;67(6):1168–80.
3. Lemp J., De Neve J., Bussmann H. et al. Lifetime prevalence of cervical cancer screening in 55 low- and middle-income countries. JAMA 2020;324(15):1532–42. DOI: 10.1001/jama.2020.16244.
4. Ашрафян Л.А., Оводенко Д.Л. Основные трудности скрининга рака шейки матки. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение 2018;(1):14–7. [Ashrafyan L.A., Ovodenko D.L. Cervical cancer screening key problems. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training 2018;(1):14–7. (In Russ.)].
5. Сушинская Т.В., Елифанова С.В., Щепкина Е.В. и др. Ошибки диагностики предраковых заболеваний и рака шейки матки. Онкогинекология 2020;1(33):49–57. [Sushinskaya T., Epifanova S., Schepkina E. et al. Errors in precancerous lesions and cervical cancer diagnosis. Onkoginekologiya = Oncogynecology 2020;1(33):49–57. (In Russ.)].
6. Короленкова Л.И. Сочетание цервикальных эпителиальных неоплазий разной степени в процессе канцерогенеза — объективная причина диагностических ошибок при CIN и микроинвазивном раке шейки матки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(1):50–4. [Korolenkova L.I. Coexistence of various-grade cervical

- epithelial neoplasias in course of carcinogenesis as an objective reason for diagnostic errors in patients with CIN and microinvasive cervical cancer. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN* = N.N. Blokhina Bulletin 2011;22(1):50–4. (In Russ.).
7. Хасанов А.Г., Шайбаков Д.Г., Жернаков С.В. и др. Нейронные сети для прогнозирования динамики развития заболеваний. *Креативная хирургия и онкология* 2020;10(3):198–204. [Hasanov A.G., Shaybakov D.G., Zhernakov S.V. et al. Neural Networks in Forecasting Disease Dynamics. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya* = Creative Surgery and Oncology 2020;10(3):198–204. (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-3-198-204.
8. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication 2011. Available at: <http://www.icmje.org>.
9. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing* 2016;25(3):31–6. DOI: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
10. Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Шолохов Л.Ф., Терешков П.П. Оценка локального уровня воспалительных белков в цервикальной слизи в процессе развития рака шейки матки. *Забайкальский медицинский вестник* 2020;(2). Доступно по: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2020-god/ocenka-lokalnogo-urovnya-vospalitelnyh-belkov-v-cervikalnoj-slizi-v-processe-razvitiya-raka-shejki-matki>. [Kayukova E.V., Belokrinitskaya T.E., Sholokhov L.F., Tereshkov P.P. Study the local level of inflammatory proteins in cervical cancerogenesis. *Zabajkalskij medicinskij vestnik* = Zabaikalsky Medical Bulletin 2020;(2). Available at: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2020-god/ocenka-lokalnogo-urovnya-vospalitelnyh-belkov-v-cervikalnoj-slizi-v-processe-razvitiya-raka-shejki-matki>. (In Russ.).]
11. Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Терешков П.П. Влияние пропионата на спектр высших жирных кислот в клетках шейки матки при дис- и неопластической трансформации. *Успехи молекулярной онкологии* 2018;5(2):31–41. [Kayukova E.V., Belokrinitskaya T.E., Tereshkov P.P. The influence of propionate on the spectrum of long-chain fatty acids in cervical cells during dis- and neoplastic transformation. *Uspehi molekularnoy onkologii* = Advances in Molecular Oncology 2018;5(2):31–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-31-41.
12. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Черешнев В.А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека. *Медицинская иммунология* 2020;22(1):7–48. [Gusev E.Yu., Zotova N.V., Zhuravleva Yu.A., Chereshev V.A. Physiological and pathogenic role of scavenger receptors in humans. *Meditinskaya immunologiya* = Medical Immunology 2020;22(1):7–48. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-PAP-1893.
13. Marion-Letellier R., Déchelotte P., Lacucci M., Ghosh S. Dietary modulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Gut* 2009;58:586–93.
14. Nardo A., Grün N., Zeyda M. et al. Impact of osteopontin on the development of non-alcoholic liver disease and related hepatocellular carcinoma. *Liver Int J* 2020;40(7):1620–33. DOI: 10.1111/liv.14464.
15. Wang H., Franco F., Tsui Y.C. et al. Cd36-mediated metabolic adaptation supports regulatory T cell survival and function in tumors. *Nat Immunol* 2020;21:298–308. DOI: 10.1038/s41590-019-0589-5.
16. Gil-de-Gómez L., Balgoma D., Montero O. Lipidomic-based advances in diagnosis and modulation of immune response to cancer. *Metabolites* 2020;10(8):332. DOI: 10.3390/metabo10080332.
17. Bleve A., Durante B., Sica A., Consonni F. Lipid metabolism and cancer immunotherapy: immunosuppressive myeloid cells at the crossroad. *Int J Mol Sci* 2020;21(16):5845. DOI: 10.3390/ijms21165845.
18. Xia L., Oyang L., Lin, J. et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response. *Mol Cancer* 2021;20:28. DOI: 10.1186/s12943-021-01316-8.
19. Dowds C.M., Kornell S.C., Blumberg R.S., Zeissig S. Lipid antigens in immunity. *Biol Chem* 2014;395:61–81.
20. Kawashima M., Tokiwa M., Nishimura T. et al. High-resolution imaging mass spectrometry combined with transcriptomic analysis identified a link between fatty acid composition of phosphatidylinositols and the immune checkpoint pathway at the primary tumour site of breast cancer. *Br J Cancer* 2020;122(2):245–57. DOI: 10.1038/s41416-019-0662-8.
21. Cucchi D., Camacho-Muñoz D., Certo M. et al. Fatty acids – from energy substrates to key regulators of cell survival, proliferation and effector function. *Cell Stress* 2020;4(1):9–23. DOI: 10.15698/cst2020.01.209.
22. Ahmed M., Kundu G. Osteopontin selectively regulates p70S6K/mTOR phosphorylation leading to NF-κB dependent AP-1-mediated ICAM-1 expression in breast cancer cells. *Mol Cancer* 2010;9:101. DOI: 10.1186/1476-4598-9-101.

**Вклад авторов**

Е.В. Каюкова: дизайн исследования, выполнение экспериментальной работы;  
В.А. Мудров: статистический анализ данных, моделирование, программирование;  
Л.Ф. Шолохов: анализ публикаций по теме исследования.

**Authors' contributions**

E.V. Kayukova: study design, experimental work;  
V.A. Mudrov: statistical data analysis, modeling, programming;  
L.F. Sholokhov: analysis of publications on the study theme.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Е.В. Каюкова / E.V. Kayukova: <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>  
В.А. Мудров / V.A. Mudrov: <http://orcid.org/0000-0002-5961-5400>  
Л.Ф. Шолохов / L.F. Sholokhov: <http://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-6143.2018.7 (соглашение № 075-02-2018-547).

**Financing.** This work was supported by the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists МК-6143.2018.7 (agreement No. 075-02-2018-547).

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 44 заседания от 9 ноября 2012 г.). Информированное согласие на участие в экспериментальной работе подписано всеми участниками исследования (официальная форма утверждена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, протокол № 44 заседания от 9 ноября 2012 г.).

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study was approved by the local ethics committee of the Chita State Medical Academy (protocol No. 44 of the meeting dated November 9, 2012). The informed consent of the patient to participate in the experimental work was signed by all participants in the study (the official form was approved by the local ethics committee of the Chita State Medical Academy, protocol No. 44 of the meeting dated November 9, 2012).

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-97-105



# Моделирование долгосрочной общей выживаемости при применении олапариба в качестве поддерживающей терапии у пациенток с раком яичников с мутациями *BRCA* после ответа на химиотерапию 1-й линии

Н.А. Авксентьев<sup>1, 2</sup>, С.В. Хохлова<sup>3</sup>, М.Ю. Фролов<sup>4, 5</sup>, А.С. Макаров<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России; Россия, 127006 Москва, Настасьинский переулок, 3, стр. 2;

<sup>2</sup>Институт прикладных экономических исследований ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571 Москва, проспект Вернадского, 82;

<sup>3</sup>ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

<sup>5</sup>ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

<sup>6</sup>Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; Россия, 400005 Волгоград, ул. Коммунистическая, 50

**Контакты:** Николай Александрович Авксентьев [na@nifi.ru](mailto:na@nifi.ru)

**Введение.** Согласно результатам рандомизированного клинического исследования SOLO1, применение олапариба в качестве поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности (далее – рака яичников) с мутациями *BRCA* у пациенток старше 18 лет, ответивших на химиотерапию 1-й линии, статистически значимо эффективнее плацебо по критерию выживаемости без прогрессирования. Однако данные о сравнительной эффективности олапариба по критерию общей выживаемости (ОВ) все еще остаются предварительными, что оставляет открытым вопрос о наличии или отсутствии преимуществ в ОВ при применении данного препарата по рассматриваемому показанию.

**Цель исследования** – долгосрочная оценка ОВ при применении олапариба в качестве поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников с мутациями *BRCA* у пациенток, ответивших на химиотерапию 1-й линии, по сравнению с плацебо.

**Материалы и методы.** Для проведения исследования была разработана математическая модель, описывающая динамику прогрессирования и выживаемость больных при применении олапариба или плацебо на горизонте 10 лет. Для моделирования использовались данные о выживаемости без прогрессирования из рандомизированного клинического исследования SOLO1, а также данные об ОВ пациенток после платиночувствительного или платинорезистентного рецидива из рандомизированных клинических исследований OCEANS и AURELIA соответственно. Кроме того, у пациенток, не получавших олапариб после 1-й линии терапии, в базовом сценарии модели предполагалось его применение во 2-й линии после платиночувствительного рецидива; для моделирования смертности таких пациенток использовались данные рандомизированного клинического исследования SOLO2.

**Результаты.** Медиана ОВ при применении олапариба по рассматриваемому показанию составила 107 мес против 66 мес при применении плацебо. До конца 10-летнего периода моделирования в группе олапариба дожило 46 % пациенток, приступивших к терапии, в то время как аналогичный показатель для группы плацебо составил 28 %. Отношение угроз смерти для олапариба по сравнению с плацебо составило 0,64 (95 % доверительный интервал 0,49–0,84). Устойчивость полученных результатов была продемонстрирована в ходе вероятностного анализа чувствительности методом Монте-Карло.

**Выводы.** Применение олапариба в качестве поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников с мутациями *BRCA* у пациенток, ответивших на химиотерапию 1-й линии, позволяет статистически значимо снизить риск смерти пациенток на 36 % по сравнению с плацебо.

**Ключевые слова:** рак яичников, олапариб, общая выживаемость

**Для цитирования:** Авксентьев Н.А., Хохлова С.В., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Моделирование долгосрочной общей выживаемости при применении олапариба в качестве поддерживающей терапии у пациенток с раком яичников с мутациями *BRCA* после ответа на химиотерапию 1-й линии. Опухоли женской репродуктивной системы 2021; 17(3):97–01050. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-97-105.

## Estimating long-term overall survival with olaparib as maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with *BRCA* mutations

N.A. Avxentyev<sup>1, 2</sup>, S.V. Khokhlova<sup>3</sup>, M. Yu. Frolov<sup>4, 5</sup>, A.S. Makarov<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup>Institute of Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 82 Prospekt Vernadskogo, Moscow 119571, Russia;

<sup>3</sup>V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4, Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

<sup>4</sup>Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ploshchad Pavshikh Bortsov, Volgograd 400131, Russia;

<sup>5</sup>Volgograd Medical Research Center; 1 Ploshchad Pavshikh Bortsov, Volgograd 400131, Russia;

<sup>6</sup>Association of Clinical Pharmacologists; 50 Kommunisticheskaya St., Volgograd 400005, Russia

**Contacts:** Nikolay Aleksandrovich Avxentyev [na@nifi.ru](mailto:na@nifi.ru)

**Background.** According to randomized clinical trial SOLO1 olaparib statistically significantly improves progression-free survival versus placebo as a maintenance monotherapy in patients aged 18 and over with newly diagnosed advanced ovarian cancer with *BRCA* mutations, who had response to first-line chemotherapy. As the data on overall survival (OS) in this trial remains interim it is still uncertain whether treatment with olaparib can provide any benefits in terms of OS.

**Objective:** to evaluate a long-term OS for olaparib versus placebo as a maintenance monotherapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with *BRCA* mutations, who had response to first-line chemotherapy.

**Materials and methods.** A 10-year mathematic model of disease progression and survival on olaparib versus placebo was developed. Modelling was based on data on progression-free survival from SOLO1 trial and data on OS after platinum-sensitive and platinum-resistant relapses from OCEANS and AURELIA trials. Additionally, patients who haven't been treated with olaparib after first-line therapy in base-case scenario were assumed to get olaparib as a second-line treatment after platinum-sensitive relapse; mortality modelling for these patients was based on data from SOLO2 trial.

**Results.** Median OS for olaparib was 107 months versus 66 months for placebo. 46 % of patients treated with olaparib were alive by the end of 10-year modelling period, but only 28 % patients from the placebo group. Hazard ratio of death for olaparib versus placebo was 0.64 (95 % confidence interval 0.49–0.84). Probabilistic sensitivity analysis showed robustness of these results.

**Conclusion.** Using olaparib as a maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with *BRCA* mutations, who had response on first line chemotherapy, statistically significantly reduces risk of death by 36 %, compared to placebo.

**Key words:** ovarian cancer, olaparib, overall survival

**For citation:** Avxentyev N.A., Khokhlova S.V., Frolov M.Yu., Makarov A.S. Estimating long-term overall survival with olaparib as maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with *BRCA* mutations. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(3):97–105. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-97-105.

### Введение

По состоянию на 2019 г. в России рак яичников входил в десятку ведущих онкологических патологий с точки зрения как заболеваемости (с долей 5,0 % в структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения), так и смертности (с долей 5,5 % в структуре смертности женского населения от злокачественных новообразований) [1]. Олапариб — инновационный препарат, ингибитор ферментов поли(АДФ-рибоза)полимераз PARP-1, PARP-2 и PARP-3, подавляющий рост опре-

деленных клеточных линий опухолей *in vitro* и рост опухоли *in vivo* в монотерапии, а также в комбинации с традиционными химиотерапевтическими средствами [2].

Согласно результатам проведенного рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы SOLO1 [3], применение олапариба в качестве поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями *BRCA*

у пациенток старше 18 лет, ответивших на химиотерапию (ХТ) 1-й линии, статистически значимо эффективнее плацебо по критерию выживаемости без прогрессирования (ВБП): отношение угроз (ОУ) прогрессии или смерти при приеме олапариба против плацебо составило 0,30 (95 % доверительный интервал 0,23–0,41).

Однако в связи с длительным течением рака яичников на фоне проводимой терапии на момент публикации в 2018 г. данных по ВБП по результатам наблюдений за период около 40 мес данные об эффективности олапариба по сравнению с плацебо по критерию общей выживаемости (ОВ) все еще оставались предварительными (медиана ОВ не была достигнута ни в группе олапариба, ни в группе плацебо, а общее количество событий составило 82 у 391 пациентки, находившейся под наблюдением). Это оставляет открытым вопрос о наличии или отсутствии преимуществ в ОВ при применении олапариба по рассматриваемому показанию. Таким образом, актуальной задачей является получение долгосрочной оценки ОВ пациенток, получающих поддерживающую терапию олапарибом после ответа на ХТ 1-й линии по поводу рака яичников на основании доступных на момент проведения анализа данных.

**Целью исследования** является долгосрочная оценка ОВ при применении олапариба в качестве поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников с мутациями *BRCA* у пациенток, ответивших на ХТ 1-й линии, по сравнению с плацебо.

### Материалы и методы

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата олапариб [2], он показан для лечения рака яичников в следующих клинических ситуациях:

- 1) поддерживающая монотерапия впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах *BRCA* у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ 1-й линии;
- 2) поддерживающая монотерапия платиночувствительного рецидива эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ;
- 3) в комбинации с бевацизумабом, в качестве поддерживающей терапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ 1-й линии в комбинации с бевацизумабом.

Поскольку клиническое течение и методы лечения первичного рака брюшины и маточных труб практически аналогичны таковым при раке яичников, в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями [4] данные нозологии рассматриваются вместе. Далее по тексту, если не указано иное, использовался обобщающий термин «рак яичников».

Настоящее исследование выполнялось в отношении показания «поддерживающая монотерапия впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах *BRCA* у пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ 1-й линии». Рассматривались следующие варианты терапии [3]:

- 1) с применением олапариба («вариант 1» или «олапариб»): олапариб в капсулах в дозе 300 мг 2 раза в сутки до момента прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности, но не более 24 мес (пациентки, не достигшие полного ответа, могут получать терапию олапарибом далее);
- 2) без применения олапариба в качестве поддерживающей терапии после 1-й линии ХТ («вариант 2», «плацебо» или «отсутствие терапии»).

**Математическая модель исследования.** Для получения оценки ОВ пациенток с впервые выявленным распространенным эпителиальным раком яичников с мутациями в генах *BRCA*, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ 1-й линии, была построена математическая модель динамики прогрессирования заболевания при использовании сравниваемых альтернатив. Горизонт моделирования составлял 10 лет, а шаг моделирования — 1 мес.

Структура разработанной марковской модели динамики прогрессирования рака яичников представлена на рис. 1 (для олапариба) и 2 (для плацебо). В зависимости от варианта сравнения все пациентки в первый период моделирования находятся в состоянии «олапариб» или «отсутствие терапии». По прошествии 1 периода моделирования пациентки могут:

- остаться в прежнем состоянии;
- перейти в последующие состояния вследствие развития рецидива: в течение 6 мес после начала моделирования — платинорезистентного, а после 6 мес — платиночувствительного;
- умереть от причин, не связанных с раком яичников.

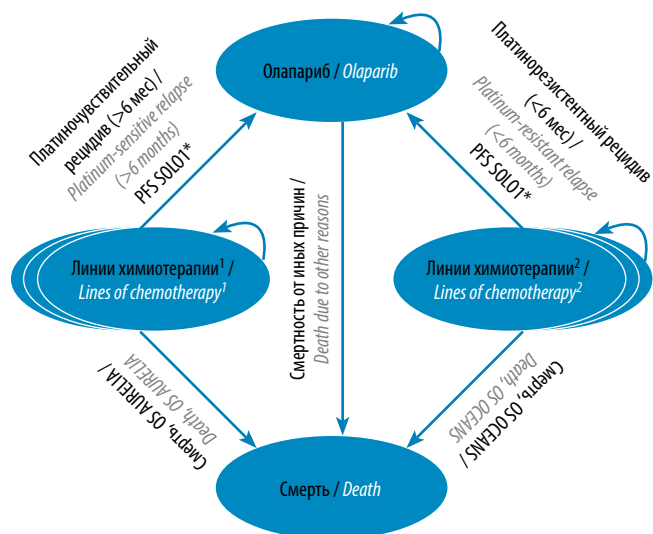
Вероятность развития рецидива в период модели  $t$  при использовании олапариба или плацебо ( $p_{i,t}^p$ ) определялась исходя из формулы 1:

$$p_{i,t}^p = 1 - \frac{PFSp_{i,t}}{PFSp_{i,t-1}} - D^{age},$$

где  $PFSp_{i,t}$  — оценка выживаемости без прогрессирования в период  $t$  при использовании варианта лечения  $i$ ;

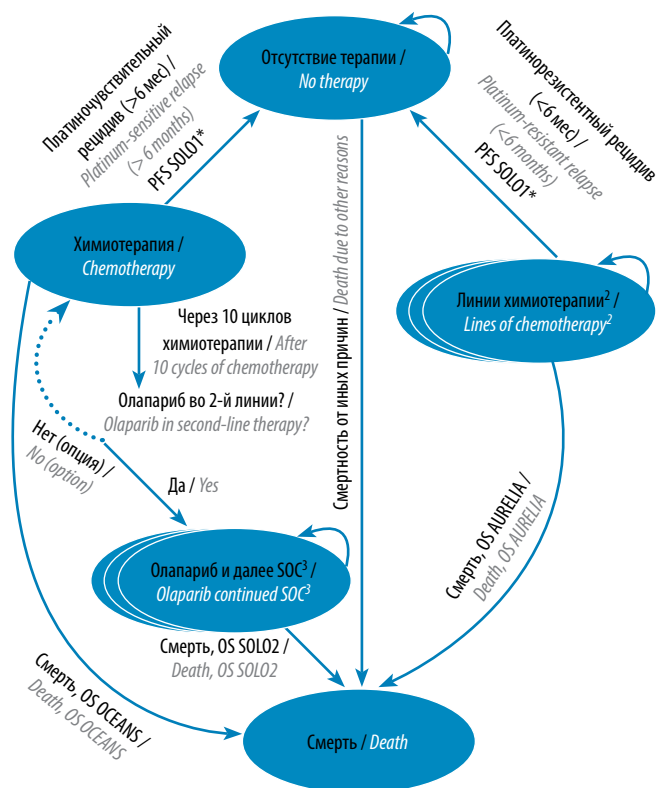
$D^{age}$  — вероятность смерти от причин, не связанных с раком яичников, женщин в возрасте  $age$  (см. ниже формулу 2).

В качестве ВБП в модели в обоих вариантах сравнения использовалась аппроксимация кривой ВБП из РКИ SOLO1 [3] для соответствующей группы пациенток, так как в РКИ SOLO1 [3] представлены данные о ВБП за период около 4 лет, что существенно ниже, чем горизонт настоящего исследования. Экстраполяция ВБП была проведена на основании 6 видов распределений: Вейбулла, Гомперца, экспоненциального, логнормального, лог-логистического и обобщенного гамма-распределения. Для повышения точности аппроксимации применялась кусочно-заданная функция, значения которой за первые 24 мес с начала терапии равнялись опубликованным по результатам РКИ SOLO1 [3] по ВБП, а далее соответствовали расчетным на основании приведенных ранее распределений. Оценка параметров распределений и значения информационных критериев Акаике AIC (an information criterion) была получена при помощи пакета flexsurv для программной среды вычислений R. Выбор оптимального распределения осуществлялся на основе визуаль-



**Рис. 1.** Структура марковской модели исследования (олапариб). \*Вероятность была скорректирована на уровень естественной смертности женщин от причин, не связанных с раком яичников (см. в тексте формулу 1). <sup>1</sup>Комбинация производного платины (цисплатина или карбоплатина) в сочетании с другим противоопухолевым препаратом, ранее не использованным для лечения данной пациентки. <sup>2</sup>Бесплатиновая монокимиотерапия и повторное назначение платиносодержащей химиотерапии в качестве возможной опции в будущем. PFS — выживаемость без прогрессирования, OS — общая выживаемость

**Fig. 1.** Structure of the Markov model (olaparib). \*The probability was adjusted for natural mortality of women due to causes unrelated to ovarian cancer (see formula 1 in the text). <sup>1</sup>Combination of a platinum derivative (cisplatin or carboplatin) and some other antitumor drug that had not been used earlier. <sup>2</sup>Non-platinum-based monotherapy and repeated platinum-based chemotherapy as a possible option in the future. PFS — progression-free survival, OS — overall survival



**Рис. 2.** Структура марковской модели исследования (плацебо). \*Вероятность была скорректирована на уровень естественной смертности женщин от причин, не связанных с раком яичников (см. в тексте формулу 1). <sup>1</sup>Комбинация производного платины (цисплатина или карбоплатина) в сочетании с другим противоопухолевым препаратом, ранее не использованным для лечения данной пациентки. <sup>2</sup>Бесплатиновая монокимиотерапия и повторное назначение платиносодержащей химиотерапии в качестве возможной опции в будущем. <sup>3</sup>Терапия олапарибом, затем применение необходимых химиотерапевтических препаратов далее, согласно РКИ SOLO2. PFS — выживаемость без прогрессирования, OS — общая выживаемость

**Fig. 2.** Structure of the Markov model (placebo). \*The probability was adjusted for natural mortality of women due to causes unrelated to ovarian cancer (see formula 1 in the text). <sup>1</sup>Combination of a platinum derivative (cisplatin or carboplatin) and some other antitumor drug that had not been used earlier. <sup>2</sup>Non-platinum-based monotherapy and repeated platinum-based chemotherapy as a possible option in the future. <sup>3</sup>Therapy with olaparib followed by administration of necessary chemotherapeutic agents according to the SOLO2 RCT. PFS — progression-free survival, OS — overall survival

ного анализа и значения информационного критерия Акаике. В итоге для моделирования ВБП в обоих вариантах сравнения использовалась кусочно-заданная функция с логнормальным распределением.

Вероятность смерти от причин, не связанных с раком яичников, оценивалась по формуле 2:

$$D^{age} = 1 - \sqrt[12]{1 - d^{age}},$$

где  $d^{age}$  — годовой коэффициент смертности женщин в возрасте  $age$  (в 1-й цикл модели, равный среднему возрасту пациентки в РКИ SOLO1 — 53 года, далее

каждые 12 циклов модели возраст увеличивался на 1 год) в 2013 г. (год начала наблюдений) в США [5].

В случае развития платинорезистентного рецидива (<6 мес бесплатинового интервала) пациентки переходят в соответствующее состояние модели, где предполагается применение необходимых ХТ-препаратов — рекомендуется бесплатиновая монокимиотерапия и повторное назначение платиносодержащей ХТ в качестве возможной опции в будущем [4]. По данным РКИ AURELIA, медиана ОВ пациенток после платинорезистентного рецидива при применении ХТ, включающей паклитаксел, топотекан или липосомальный пегилированный доксорубин (по выбору исследователя), составляет 13,3 мес [6], что соответствует месячной вероятности смерти 5,1 %.

В случае развития платиночувствительного рецидива (>6 мес бесплатинового интервала) пациенткам рекомендовано назначение комбинации производного платины (цисплатина или карбоплатина) в сочетании с другим противоопухолевым препаратом, ранее не использованным для лечения данной пациентки [4]. При длительности бесплатинового интервала >24 мес рекомендуется рассмотреть возможность повторного назначения комбинации производного платины и таксанов [4]. Согласно данным РКИ OCEANS, медиана ОВ пациенток после платиночувствительного рецидива при применении комбинации гемцитабина и карбоплатина составляет 32,9 мес [7], что соответствует месячной вероятности смерти 2,1 %.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, для пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников высокой степени злокачественности, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ, рекомендовано проведение поддерживающей монотерапии олапарибом [4]. В базовом сценарии модели предполагалось применение олапариба в качестве поддерживающей терапии после ХТ по поводу платиночувствительного рецидива у всех пациенток, которые ранее терапию данным препаратом не получали (т.е. во 2-м варианте сравнения). Согласно данным РКИ SOLO2, медиана ОВ таких пациенток, получавших олапариб после платиночувствительного рецидива, составляет 51,7 мес [8], что соответствует месячной вероятности смерти 1,3 %.

В альтернативном сценарии применение олапариба после плацебо не учитывалось, таким образом, долгосрочная выживаемость таких пациенток соответствовала данным РКИ OCEANS [7].

**Анализ данных.** На основе указанных выше вероятностей была проведена оценка распределения пациенток по состояниям модели в каждом варианте сравнения за период 10 лет. В качестве итоговой оценки ОВ использовалась доля пациенток, находящихся вне состояния «смерть».

На основе полученных оценок ОВ для каждого варианта сравнения были рассчитаны:

- доля пациенток, живущих на момент окончания периода моделирования (10 лет);
- медиана ОВ (время, до которого доживают ровно 50 % пациенток);
- среднее число лет жизни за период моделирования (площадь под кривой ОВ).

Кроме того, при помощи модели пропорциональной регрессии Кокса [9] мы оценили ОУ смерти при применении олапариба в качестве поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников с мутациями *BRCA* у пациенток, ответивших на ХТ 1-й линии, по сравнению с плацебо, а также рассчитали соответствующий 95 % доверительный интервал.

Проверка устойчивости полученных результатов осуществлялась методом вероятностного анализа чувствительности методом Монте-Карло. В качестве параметров, влияние которых на результат изучалось в ходе анализа, рассматривались:

- 1) параметры логнормальных распределений, использованных для аппроксимации кривых ВБП пациенток, получавших олапариб или плацебо после ответа на ХТ 1-й линии согласно данным SOLO1 — для всех параметров использовалось мультиномиальное распределение;
- 2) значения медиан ОВ пациенток после рецидива ХТ (базовые значения соответствовали РКИ AURELIA и OCEANS), а также приема олапариба после ХТ 2-й линии (базовое значение соответствовало РКИ SOLO2) — для всех параметров использовалось нормальное распределение.

При этом для получения различных случайно сгенерированных значений параметров выполнялось 10 тыс. симуляций. Критерием результата для анализа чувствительности служило ОУ смерти для олапариба по сравнению с плацебо (в базовом сценарии).

## Результаты

Результаты моделирования кривых ОВ пациенток при использовании рассматриваемых вариантов терапии, а также сравнение полученной кривой ОВ с данными, опубликованными по итогам РКИ SOLO1 [10], приведены на рис. 3 и в таблице.

К моменту окончания моделирования через 120 мес после начала терапии были живы 46 % пациенток, получавших олапариб, в то время как соответствующая оценка для группы плацебо в базовом сценарии составила 28 % (19 % для плацебо при отсутствии применения олапариба во 2-й и последующих линиях лечения).

Медиана ОВ по данным моделирования составила 107 мес в сценарии «олапариб» и 66 мес в сценарии «отсутствие терапии» (54 мес в случае отсутствия применения олапариба во 2-й и последующих линиях лечения).

За период моделирования среднее число лет жизни пациентки, получавшей олапариб, составило 7,3 года, а в сценарии отсутствия терапии — 5,8 года (5,2 года при отсутствии применения олапариба во 2-й и последующих линиях лечения).

Отношение угроз смерти для олапариба по сравнению с отсутствием терапии в базовом сценарии

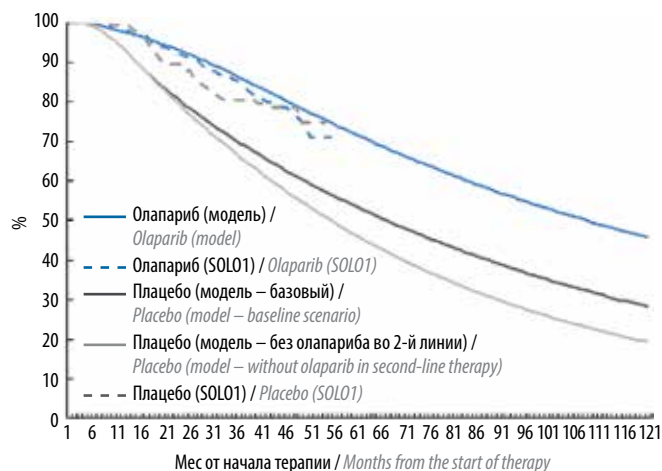


Рис. 3. Результаты моделирования по сравнению с опубликованными данными рандомизированного клинического исследования SOLO1 по общей выживаемости при применении олапариба и отсутствии поддерживающей терапии у пациенток с раком яичников, ответивших на химиотерапию 1-й линии

Fig. 3. Results of modelling compared to published results of the randomized clinical trial SOLO1 assessing overall survival with olaparib or no supportive therapy in patients with ovarian cancer who responded to first-line chemotherapy

Оценка значений общей выживаемости при применении олапариба и отсутствии поддерживающей терапии у пациенток с раком яичников, ответивших на химиотерапию 1-й линии, %

Overall survival rates with olaparib or no supportive therapy in patients with ovarian cancer who responded to first-line chemotherapy, %

| Время, мес<br>Time, months | Олапариб<br>Olaparib |       | Плацебо<br>Placebo                                     |                                                                                        |       |
|----------------------------|----------------------|-------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                            | Модель<br>Model      | SOLO1 | Модель (базовый сценарий)<br>Model (baseline scenario) | Модель (без олапариба во 2-й линии)<br>Model (without olaparib in second-line therapy) | SOLO1 |
| 12                         | 97,5                 | 98,0  | 92,4                                                   | 92,4                                                                                   | 99,2  |
| 24                         | 92,4                 | 91,5  | 79,1                                                   | 77,8                                                                                   | 87,9  |
| 36                         | 85,7                 | 84,0  | 69,1                                                   | 65,4                                                                                   | 80,5  |
| 48                         | 78,4                 | 75,2  | 60,5                                                   | 54,8                                                                                   | 74,8  |
| 60                         | 71,4                 | —     | 53,2                                                   | 45,9                                                                                   | —     |
| 72                         | 65,1                 | —     | 46,8                                                   | 38,4                                                                                   | —     |
| 84                         | 59,3                 | —     | 41,2                                                   | 32,2                                                                                   | —     |
| 96                         | 54,3                 | —     | 36,3                                                   | 27,1                                                                                   | —     |
| 108                        | 49,8                 | —     | 32,0                                                   | 22,8                                                                                   | —     |
| 120                        | 45,9                 | —     | 28,2                                                   | 19,3                                                                                   | —     |

составило 0,64 (95 % доверительный интервал 0,49—0,84). Таким образом, по итогам проведенного анализа применение олапариба позволяет статистически значимо увеличить ОВ больных по сравнению с плацебо, снизив соответствующий риск на 36 %.

В сценарии, не учитывающем применение олапариба после 2-й линии терапии, ОУ смерти для олапариба по сравнению с плацебо составило 0,50 (95 % доверительный интервал 0,38—0,65).

На рис. 4 представлены результаты вероятностного анализа чувствительности — распределение 10 тыс. полученных оценок ОУ смерти для олапариба по сравнению с отсутствием терапии при изменениях предпосылок моделирования. Ни одна из полученных оценок не оказалась выше 1,0 (граница, выше которой теряется преимущество олапариба по сравнению с отсутствием терапии), что означает высокую степень устойчивости полученных результатов к изменению основных параметров моделирования.

### Обсуждение

Полученные результаты говорят о существенных преимуществах в ОВ при применении олапариба в качестве поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного рака яичников с мутациями BRCA у пациенток, ответивших на ХТ 1-й линии, по сравнению с отсутствием такой терапии. Основным источником более высокой ОВ при применении олапариба, по сравнению с плацебо, является существенно лучшая ВБП на фоне применения данного препарата.

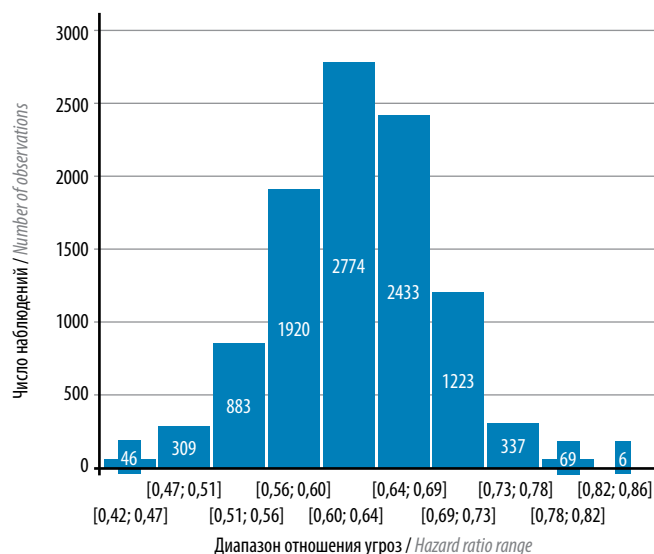


Рис. 4. Гистограмма показателей отношения угроз смерти для олапариба по сравнению с отсутствием терапии, полученных в ходе вероятностного анализа чувствительности

Fig. 4. Bar plot demonstrating hazard ratios for death in the olaparib group compared to no therapy group, obtained using probabilistic sensitivity analysis

Согласно данным РКИ SOLO1 [3], олапариб позволяет снизить риск прогрессирования в рассматриваемой клинической ситуации на 70 % по сравнению с плацебо. Это позволяет лучше контролировать заболевание и не допускать его рецидива, при котором существенно возрастает риск смерти. В итоге это может приводить к более высокой ОВ по сравнению с отсутствием терапии.

При анализе результатов исследования видно, что для периода до 40 мес, за который имеются данные из РКИ SOLO1, полученные оценки достаточно близки к фактической ОВ из РКИ для группы олапариба, однако имеется значительное расхождение для группы плацебо. Расхождения между оценочной величиной эффекта и результатами РКИ в контрольной группе могут быть вызваны следующими причинами:

1. В РКИ OCEANS и AURELIA, данные которых были использованы для моделирования ОВ пациенток после рецидива, исходные характеристики пациенток отличались от таковых в РКИ SOLO1. В частности, примерно у 75 % пациенток из РКИ SOLO1 [11], получивших циторедуктивное вмешательство, не наблюдалось остаточной опухоли, в то время как в РКИ AURELIA суммарная доля пациенток с неизмеримой величиной опухоли или опухолью <5 см составила 56 % [12], а в РКИ OCEANS все 100 % пациенток характеризовались измеримой величиной опухоли [7]. Поскольку размер остаточной опухоли является существенным прогностическим фактором по критерию ОВ [13, 14], прогноз для пациенток из РКИ OCEANS и AURELIA должен быть хуже по сравнению с пациентками из РКИ SOLO1 после рецидива. С точки зрения

результатов моделирования данный эффект главным образом должен оказывать влияние на оценку выживаемости в группе плацебо (снижая ее относительно таковой в РКИ SOLO1), так как у пациенток из группы олапариба рецидив заболевания наступает значительно позднее.

2. В РКИ SOLO1 пациентки из группы плацебо могли получать PARP-ингибиторы после окончания курса терапии. Опубликованные данные РКИ SOLO1 [3] не позволяют оценить возможную величину такого эффекта, так как сведения о возможных вариантах последующей терапии не документировались. Часть такого эффекта, вероятно, уже учтена нами в модели, так как мы предполагали использование олапариба в качестве поддерживающей терапии пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ, если такие пациентки не получали олапариб ранее. Однако учет данного эффекта мог оказаться неполным, так как в модели мы предполагали использование олапариба в группе плацебо после 2-й линии ХТ, в то время как в РКИ SOLO2, данные которого использовались для моделирования ОВ пациенток, получавших олапариб после ХТ 2-й линии, более 44 % пациенток (из группы олапариба) получили 3 и более линии предшествующей терапии [15]. Таким образом, ОВ пациенток в РКИ SOLO2 могла оказаться хуже, чем в ситуации более раннего применения олапариба, что и снизило оценку ОВ для группы плацебо в модели по сравнению с данными РКИ SOLO1.

Следует также отметить, что предложенная нами методика обладает следующими ограничениями, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов. Во-первых, при долгосрочной экстраполяции данных РКИ SOLO1, которая использовалась для получения оценок ВБП, неминуемо появляются искажения, которые на длительном горизонте моделирования могут привести к смещению оценки ОВ. Вместе с тем результаты анализа чувствительности показали высокую степень устойчивости полученных оценок ОВ.

Во-вторых, оценка ОВ пациенток была основана на определенных предпосылках относительно тактики их ведения и эффективности соответствующих вмешательств. Хотя использованные подходы были соотнесены с отечественными клиническими рекомендациями [4], в реальности спектр терапевтических опций может быть шире, чем было предусмотрено в разработанной нами модели, а их эффективность — отличаться от полученных в РКИ результатов. В частности, в случае рецидива пациентки могут получать повторное циторедуктивное вмешательство; кроме того, возможно применение бевацизумаба [4]. Согласно результатам РКИ AURELIA [6] и OCEANS [7], добавление бевацизумаба к стандартной

ХТ и последующая поддерживающая терапия в монорежиме могут увеличивать ОВ пациенток, однако данный эффект не является статистически значимым. Также возможно, что с момента проведения РКИ AURELIA и OCEANS, откуда были взяты данные об ОВ пациенток при использовании стандартной терапии, качество ведения больных улучшилось, что могло повысить эффективность стандартного лечения.

### Выводы

1. Медиана ОВ при применении олапариба по рассматриваемому показанию составила 107 мес против 66 мес при плацебо.
2. До конца 10-летнего периода моделирования в группе олапариба дожило 46 % пациенток, приступивших к терапии, в то время как аналогичный показатель для группы плацебо составил 28 %.
3. ОУ смерти для олапариба по сравнению с плацебо составило 0,64 (95 % доверительный интервал 0,49–0,84). Таким образом, применение олапариба в качестве поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников с мутациями *BRCA* у пациенток, ответивших на ХТ 1-й линии, позволяет статистически значимо снизить риск смерти пациенток на 36 % по сравнению с плацебо.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2020. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2019 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 250 p. (In Russ.).]
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Линпарза (олапариб). Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6ceb8045-c972-4868-a293-c3beac4ff891&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6ceb8045-c972-4868-a293-c3beac4ff891&t=). [Medication package insert for Lynparza (olaparib). State Register of Medicines, Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6ceb8045-c972-4868-a293-c3beac4ff891&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6ceb8045-c972-4868-a293-c3beac4ff891&t=). (In Russ.).]
3. Moore K., Colombo N., Scambia G. et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379(26):2495–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858.
4. Клинические рекомендации. Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/767>. [Clinical guideline. Ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/767>. (In Russ.).]
5. United States Mortality Database. Available at: <https://usa.mortality.org>.
6. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B. et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(13):1302–8. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.4489.
7. Aghajanian C., Goff B., Nycum L.R. et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;139(1):10–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.08.004.
8. Poveda A., Floquet A., Ledermann J.A. et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA* mutation. *J Clin Oncol* 2010;38(15 Suppl):6002. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.6002.
9. Cox D.R. Regression models and life-tables. *J Royal Stat Soc Series B (Methodological)* 1972;34(2):187–202.
10. European Medicines Agency. Assessment report – Lynparza. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0023-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
11. DiSilvestro P., Colombo N., Scambia G. et al. Efficacy of maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with a *BRCA* mutation: subgroup analysis findings from the SOLO1 trial. *J Clin Oncol* 2020;38(30):3528–37. DOI: 10.1200/JCO.20.00799.
12. Bamias A., Gibbs E., Khoon Lee C. et al. Bevacizumab with or after chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: exploratory analyses of the AURELIA trial. *Ann Oncol* 2017;28(8):1842–8. DOI: 10.1093/annonc/mdx228.
13. Du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer* 2009;115(6):1234–44. DOI: 10.1002/cncr.24149.
14. Chi D.S., Musa F., Dao F. et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy, (NACT). *Gynecol Oncol* 2012;124(1):10–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.08.014.
15. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F. et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2.

**Вклад авторов**

Н.А. Авксентьев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование рукописи;

С.В. Хохлова: обзор подходов к лечению, научное редактирование рукописи;

М.Ю. Фролов: обработка полученных данных, научное редактирование рукописи;

А.С. Макаров: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

N.A. Avxentyev: development of research design, analysis of the data obtained, editing of the article;

S.V. Khokhlova: review of approaches to treatment, scientific editing of the article;

M.Yu. Frolov: processing of the obtained data, scientific editing of the article;

A.S. Makarov: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, writing the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Н.А. Авксентьев / N.A. Avxentyev: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>

С.В. Хохлова / S.V. Khokhlova: <https://orcid.org/0000-0002-4121-7228>

М.Ю. Фролов / M.Yu. Frolov: <https://orcid.org/0000-0002-0389-560X>

А.С. Макаров / A.S. Makarov: <https://orcid.org/0000-0002-0723-6011>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование было проведено при финансовой поддержке компании «АстраЗенека».

**Financing.** The study was performed with financial support from AstraZeneca company.



# Новые возможности для лечения больных раком яичников с метастазами в головной мозг

А.Г. Кедрова<sup>1,2</sup>, С.Э. Красильников<sup>3</sup>, А.Г. Винокуров<sup>4</sup>, А.И. Беришвили<sup>2</sup>, Т.А. Грея<sup>1</sup>,  
О.П. Крашенков<sup>5</sup>, Е.С. Половников<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Отделение онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» (ФНКЦ ФМБА России);

Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

<sup>2</sup>кафедра акушерства и гинекологии Академии последипломного образования ФНКЦ ФМБА России;

Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

<sup>3</sup>Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России;

Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речуновская, 15;

<sup>4</sup>нейрохирургическое отделение ФНКЦ ФМБА России; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

<sup>5</sup>отделение противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

**Контакты:** Анна Генриховна Кедрова [kedrova.anna@gmail.com](mailto:kedrova.anna@gmail.com)

Головной мозг – нетипичная локализация для метастазов при прогрессировании рака яичников; частота встречаемости таких метастазов, по данным литературы, статистически не превышает 0,5–3,0 % случаев. Зарегистрированная заболеваемость раком яичников с метастазами в головной мозг возрастает, что связано с увеличением продолжительности жизни больных раком яичников и более точной диагностикой. Предсказать метастатическое поражение центральной нервной системы пока невозможно, так как окончательно не определены прогностические биомаркеры, хотя появились определенные достижения в лечении таких больных. Сегодня, основываясь на патологических и молекулярно-генетических особенностях опухоли, возможно выбрать индивидуальное лечение и получить хорошие перспективы на будущее. Многие авторы сообщают о возможности комбинированного лечения: хирургическая резекция церебрального очага с последующей локальной лучевой терапией и/или в комбинации с лекарственной терапией. В большинстве случаев такие больные имели гистологический тип опухоли «серозная аденокарцинома высокой степени злокачественности (HGSOC)» и первоначально хороший ответ на химиотерапию препаратами платины и таксанами, а метастазы в головной мозг выявлялись через 2–4 года от начала лечения. Мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*, а также экспрессия рецепторов андрогенов в первичной опухоли могут являться факторами повышенного риска по развитию метастазов в центральной нервной системе и определять дальнейшее лечение пациентки. В данной статье мы разбираем 3 клинических случая больных раком яичников с метастатическим поражением мозга.

**Ключевые слова:** метастазы в головной мозг, рак яичников, *BRCA*, лечение, управление, патология, диагностика, лучевая терапия, операция

**Для цитирования:** Кедрова А.Г., Красильников С.Э., Винокуров А.Г. и др. Новые возможности для лечения больных раком яичников с метастазами в головной мозг. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):106–113. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-106-113.

## New treatment options for patients with brain metastases from ovarian cancer

A.G. Kedrova<sup>1,2</sup>, S.E. Krasilnikov<sup>3</sup>, A.G. Vinokurov<sup>4</sup>, A.I. Berishvili<sup>2</sup>, T.A. Greyan<sup>1</sup>, O.P. Krashenkov<sup>5</sup>, E.S. Polovnikov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

<sup>3</sup>Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin. National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

<sup>4</sup>Department of Neurosurgery, Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

<sup>5</sup>Department of Anticancer Drug Therapy, Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

**Contacts:** Anna Genrikhovna Kedrova [kedrova.anna@gmail.com](mailto:kedrova.anna@gmail.com)

Brain metastases from ovarian cancer are quite rare: they affect no more than 0.5–3.0 % of patients according to the literature. However, the incidence of brain metastasis is increasing, which is attributed to longer survival of ovarian cancer patients and more accurate diagnosis. It is not possible to predict metastasis to the central nervous system, because reliable prognostic biomarkers have not been identified so far, although there have been some achievements in the treatment of such patients. Novel pathological and molecular tumor markers allow doctors to plan individual treatment for each patient and ensure good outcome. Many authors recommend combination treatment that includes surgical resection of the cerebral lesion followed by local radiotherapy alone or in combination with pharmacotherapy. The majority of these patients had high-grade serous ovarian carcinoma (HGSOC) and initially responded to chemotherapy with platinum and taxanes, while brain metastases were detected 2 to 4 years after treatment initiation. Mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes, as well as expression of androgen receptors in the primary tumor, may be the risk factors for metastases to the central nervous system and, therefore, should determine further treatment strategy. In this article, we analyzed 3 cases of ovarian cancer with brain metastases.

**Key words:** brain metastases, ovarian cancer, *BRCA*, treatment, management, pathology, diagnosis, radiation therapy, surgery

**For citation:** Kedrova A.G., Krasilnikov S.E., Vinokurov A.G. et al. New treatment options for patients with brain metastases from ovarian cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(3):106–113. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-106-113.

## Введение

Рак яичников (РЯ) до сих пор остается одной из ведущих причин смерти от гинекологического рака. В США в 2020 г. зарегистрировано более 20 000 новых случаев РЯ и более 13 000 смертей от него [1]. В России в 2019 г. было зафиксировано 142 026 новых случаев и 7520 смертей от РЯ [2]. Прогрессирование РЯ, особенно серозной цистаденокарциномы высокой степени злокачественности (HGSOC), чаще происходит за счет диссеминации опухоли по брюшине и распространения опухолевых клеток через перитонеальную жидкость или лимфатическую систему. Несмотря на чувствительность к химиотерапии, большинство рецидивов опухоли наблюдаются в течение 2 лет после окончания комбинированного лечения. Наиболее частыми участками метастазирования являются брюшина и сальник (86 %), тазовые и/или парааортальные лимфатические узлы (70 %), кишечник (50 %) и селезенка (20 %) [3]. Ранее пациентки с РЯ не доживали до обнаружения метастазов в головной мозг. Поскольку при солидных опухолях такие метастазы часто не диагностируются, по данным вскрытий пациентов, их частота может достигать 40 % [4]. При РЯ частота метастазов в центральную нервную систему составляет от 0,49 до 6,1 % случаев [5]. Эту неоднородность можно частично объяснить тем, что в разных странах мониторинг данных пациентов различается, а произошедшее в последнее время усовершенствование диагностических процедур повысило качество диагностики метастазов. В настоящий момент нет установленных рекомендаций по ведению больных РЯ с метастатическим поражением головного мозга, прогноз для них остается неудовлетворительным

и требует особого внимания к каждому конкретному случаю.

**Цель нашей работы** — представить 3 случая метастатического поражения головного мозга у больных серозным РЯ высокой степени злокачественности, оценить их прогностические факторы, клинические и патологические особенности, доступные методы лечения и будущие терапевтические варианты.

## Клинический случай 1

**Пациентка 54 лет** поступила в отделение онкологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в мае 2018 г. с диагнозом «С56. РЯ Т3сNxM0, IIIc стадия заболевания. Прогрессирование основного заболевания». Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии. Степень артериальной гипертензии — III. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Абдоминальное ожирение III степени. Нарушение толерантности к глюкозе.

**Анамнез:** в январе 2014 г. выявлено увеличение живота в объеме, выполнена диагностическая лапароскопия, и установлен диагноз РЯ IIIc стадии. Лечение началось с неoadъювантной химиотерапии (карбоплатин и паклитаксел 4 курса), в июне 2014 г. выполнены циторедуктивная операция, экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника (протокол операции отсутствует). Гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома высокой степени злокачественности, метастазы по брюшине, в большом сальнике, с поражением обоих яичников и маточных труб с распространением на тело матки. Умеренные признаки лечебного патоморфоза. В послеоперационном периоде проведено дополнительно 3 курса химиотерапии по прежней схеме. В августе 2014 г. достигнута полная клиническая

ремиссия заболевания, и пациентка оставлена под динамическим наблюдением. В сентябре 2015 г. рецидив заболевания — метастаз в левый надпочечник и парааортальные лимфатические узлы L1–L2. Проведена повторная циторедуктивная операция — адреналэктомия слева, удаление забрюшинных лимфатических узлов (R0). Гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома высокой степени злокачественности, строение соответствует первично удаленной опухоли. В послеоперационном периоде — 6 курсов полихимиотерапии по схеме паклитаксел  $175 \text{ мг/м}^2$  + карбоплатин AUC5. С февраля 2016 г. пациентка находилась под наблюдением, достигнута клиническая ремиссия. С апреля 2018 г. больную стали беспокоить периодические головные боли, головокружения, слабость, периодическое онемение левой руки, также отмечено увеличение уровней маркеров: СА-125 с 12,5 до 1466 МЕ/мл, НЕ4 с 48 до 346 пмоль/л. В апреле 2018 г. по данным компьютерной томографии (КТ) грудной и брюшной полости с контрастным усилением признаков прогрессирования РЯ не выявлено. В мае 2018 г. при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлена внутримозговая опухоль правой теменной доли с выраженным перифокальным отеком, дислокацией срединных структур головного мозга (рис. 1, 2).

Объективный статус: левосторонняя пирамидная недостаточность, ECOG 0–1 (оценка по шкале Карновского — 90 баллов). 07.06.2018 проведена нейрохирургическая операция — удаление опухоли правой теменной доли. Опухоль медиально инфильтрировала фалькс; удалена полностью в пределах перифокальной зоны в объеме  $50 \text{ см}^3$ . По данным КТ головного мозга от 08.06.2018

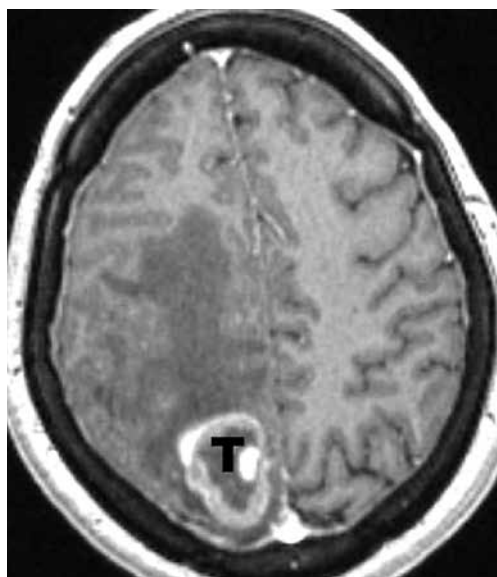


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция. Опухоль правой теменной доли (Т) с некротическими изменениями в центре

Fig. 1. Contrast-enhanced magnetic resonance images, axial view. Tumor of the right parietal lobe (T) with necrotic changes in its center

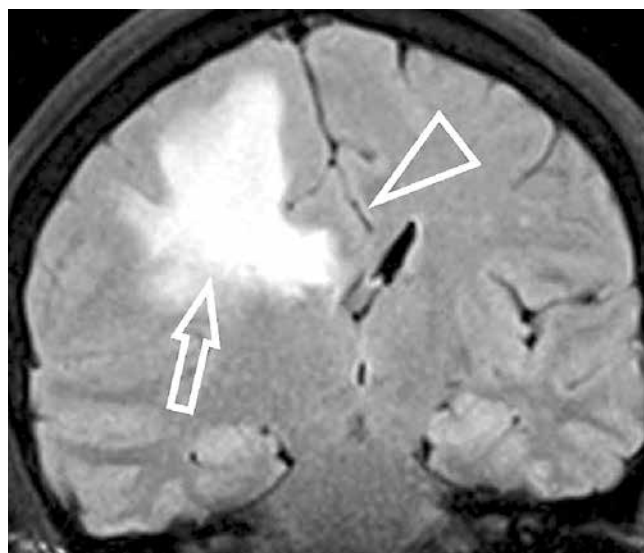
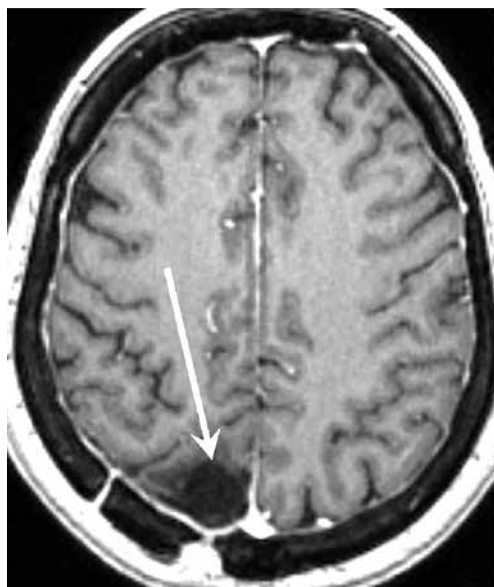


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография в коронарной проекции (FLAIR) демонстрирует перитуморальный отек (указан стрелкой) с масс-эффектом в виде смещения срединных структур (указан треугольной стрелкой) и компрессией заднего рога бокового желудочка

Fig. 2. Magnetic resonance images, coronal view (FLAIR). Peritumoral edema (arrow) with mass effect: displacement of medial structures (triangular arrow) and compression of the posterior horn of the lateral ventricle

в теменной доле справа отмечается участок сниженной плотности, неправильной формы, размером  $49 \times 47 \text{ мм}$ ; дополнительных данных в пользу наличия очаговой патологии головного мозга, оболочечных и внутримозговых кровоизлияний, травматических повреждений не получено. Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое заключение: опухоль головного мозга, соответствующая метастазу серозной цистаденокарциномы высокой степени злокачественности; иммуногистологическое подтверждение: WT1, ER, CK7, p53, PAX8 — положительные. В послеоперационном периоде проведено 6 курсов химиотерапии по схеме: бевацизумаб  $15 \text{ мг/кг}$  + карбоплатин AUC5 + паклитаксел  $175 \text{ мг/м}^2$ . При контрольном обследовании в октябре 2018 г. данных, указывающих на прогрессирование заболевания, не выявлено, пациентка переведена на поддерживающую терапию бевацизумабом (Авегра® БИОКАД) до 15 курсов (последний курс в июне 2019 г.). МРТ головного мозга 13.02.2019: состояние после удаления метастатической опухоли в правой теменной области. Дополнительных новообразований нет (рис. 3).

17.01.2020 по данным ПЭТ-КТ выявлено увеличение уровня метаболической активности во внутрибрюшинных лимфатических узлах: в гастродуоденальной зоне, по ходу чревного ствола, в эпигастрии, группы лимфатических узлов размерами от  $0,48 \times 1,1$  до  $2,6 \times 1,7 \text{ см}$ , паракавазные и парааортальные лимфатические узлы размером до  $3,5 \times 2,1 \text{ см}$ . Маркеры: СА-125 —  $780,5 \text{ МЕ/мл}$ , НЕ4 —  $467 \text{ пмоль/л}$ . Ранее выполненный молекулярно-генетический тест на наиболее частые мутации в генах



**Рис. 3.** Та же пациентка через год после операции. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция. Опухоль удалена, накопления контрастного препарата в ложе удаленной опухоли не отмечается

**Fig. 3.** Same patient one year postoperatively. Contrast-enhanced magnetic resonance images, axial view. The tumor was removed; there is no contrast agent accumulation in the tumor bed

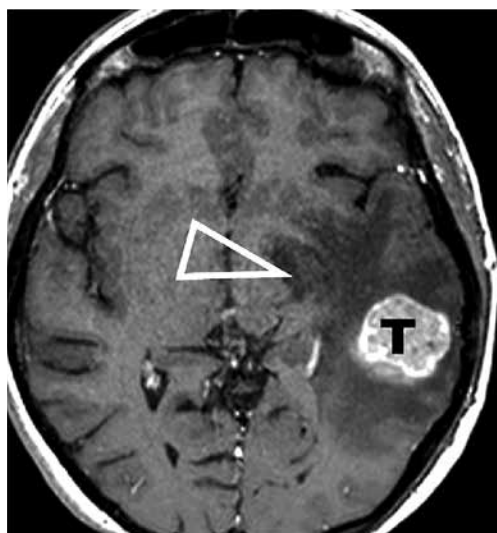
*BRCA1 (5382insC, 4153del, 185delAG) и BRCA2 (6174 delT) показал отсутствие таких мутаций. Тест был выполнен при помощи аллельспецифической полимеразной цепной реакции. С учетом длительного течения болезни и 4-го рецидива заболевания пациентке выполнено расширенное генетическое исследование на статус мутаций генов BRCA1/2 из блоков послеоперационного материала метастатической опухоли головного мозга. Метод исследования — секвенирование нового поколения (NGS). Выявлена мутация гена BRCA2 (ENST00000380152) с.5286T>G (p.Y1762X). Во время выполнения анализа пациентка получила 2 курса химиотерапии: топотекан 1,4 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й дни и бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз в 21 день (Авегра® БИОКАД) с положительной динамикой, однако лечение осложнилось гематологической токсичностью III степени тяжести, а полученные данные молекулярно-генетического анализа с наличием мутации гена BRCA2 позволили изменить схему на олапариб 600 мг/сут + бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно в 21-й день. Лечение начато после полного восстановления от побочных эффектов химиотерапии. В настоящий момент пациентка продолжает получать лечение: олапариб 600 мг/сут и бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно в 21-й день (Авегра® БИОКАД) с апреля 2020 г., достигнута частичная ремиссия: СА-125 — 72 МЕ/мл, HE4 — 156 пмоль/л, по данным ПЭТ-КТ от 07.07.2021 сохраняются участки метаболической активности во внутрибрюшинных лимфатических узлах размерами до 1,5 см, дополнительных, новых очагов не выявлено. Лечение переносит хорошо.*

## Клинический случай 2

*Пациентка 59 лет поступила в отделение онкологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в октябре 2016 г. с диагнозом «С56. РЯ Т3сNxM0, IIIc стадия заболевания». Анамнез: в октябре 2016 г. заметила увеличение живота в объеме, появился болезненный дискомфорт в животе. 15.10.2016 выполнена диагностическая лапароскопия, установлен диагноз тотального канцероматоза, выполнена биопсия большого сальника и брюшины. Гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома высокой степени злокачественности. Лечение начато с неоадъювантной химиотерапии: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC5, проведено 4 курса с выраженным клиническим эффектом. 28.02.2017 выполнена циторедуктивная операция (R0) — экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, резекция сигмовидной кишки, тазовая перитонэктомия с одномоментным HIPEC — 90 мин (цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>). Гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома высокой степени злокачественности с признаками лекарственного патоморфоза. Иммуногистохимическое исследование: положительное окрашивание на WT1, anti-PAX 8, ER, CK7; отрицательное окрашивание на CK20, CDX-2, синаптофизин. В послеоперационном периоде дополнительно 3 курса по схеме паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC5. Ремиссия заболевания составила 25 мес. В мае 2019 г. обнаружен рецидив заболевания — 2 новообразования в передней брюшной стенке размерами от 1,7 до 2,3 см, увеличенный надключичный лимфатический узел до 1,9 см. Маркеры: СА-125 — 586 МЕ/мл, HE4 — 780 пмоль/мл. С мая по октябрь 2019 г. проведено 6 курсов химиотерапии: бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно (Авегра® БИОКАД), паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC5 в 21-й день. Достигнута клиническая ремиссия: СА-125 — 12,6 МЕ/мл, HE4 — 57 пмоль/мл, по данным КТ признаков опухоли не обнаружено. С учетом гистологического типа опухоли пациентке проведено молекулярно-генетическое тестирование сыворотки крови на распространенные мутации в генах BRCA1 (5382insC, 4153del, 185delAG, 3819delGTAA, 3875delGTCT, 300T>G (Cys61Gly), 2080delA) и BRCA2 (6174delT); вышеуказанные мутации не найдены.*

*В ноябре 2020 г. пациентка пожаловалась на снижение памяти, частичное нарушение речи. По данным МРТ головного мозга от 26.11.2020 выявлена опухоль левой височной доли размерами 35 × 32 × 30 мм, с ишемическим отеком, частичной дислокацией срединных структур (рис. 4). Пациентка переболела полисегментарной пневмонией вирусной этиологии (J12.8), получала симптоматическую терапию, в том числе дексаметазон 16 мг/сут.*

*На онкологическом консилиуме с нейрохирургами решено выполнить удаление метастатической опухоли. 26.01.2021 выполнена операция: костно-пластическая трепанация черепа, микрохирургическое удаление опухоли левой височной доли. В послеоперационном периоде состояние пациентки с положительной динамикой в виде*



**Рис. 4.** Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция. Опухоль левой височной доли (Т) с перифокальным отеком и масс-эффектом в виде компрессии заднего рога бокового желудочка (указана стрелкой)

**Fig. 4.** Contrast-enhanced magnetic resonance images, axial view. Tumor of the left temporal lobe (T) with perifocal edema and mass effect: compression of the posterior horn of the lateral ventricle (arrow)



**Рис. 6.** Та же больная через 3 мес после операции. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция. Опухоль удалена, отмечается накопление контрастного препарата по периферии ложа удаленной опухоли (указано стрелкой)

**Fig. 6.** Same patient 3 months postoperatively. Contrast-enhanced magnetic resonance images, axial view. The tumor was removed; contrast agent is accumulated in the tumor bed (arrow)



**Рис. 5.** Та же пациентка через 2 мес. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция демонстрирует увеличение размеров опухоли (Т) в 1,5 раза

**Fig. 5.** Same patient after 2 months. Contrast-enhanced magnetic resonance images, axial view. The tumor (T) has increased by 1.5 times

регресса общемозговой, неврологической симптоматики. Контрольная КТ головного мозга 27.01.2021: новых очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, послеоперационные изменения.

Гистологическое заключение: метастатическая опухоль соответствует типу серозной цистаденокарциномы высокой степени злокачественности. Положительный результат иммуногистохимического исследования на CK7, ER, PAX-8, сильная и диффузная положительная

реакция на WT1, высокая экспрессия p53 и p16. В образцах блоков опухоли проведен молекулярно-генетический анализ набором реагентов ДНК-технологии «Онкогенетика BRCA», в исследуемом материале выявлена мутация BRCA1 5382insC (c5266dupC, p.Gln1756Profs). С февраля 2021 г. пациентка получает олапариб 600 мг/сут и бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно в 21-й день (Авега® БИОКАД). На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика: СА-125—8,5 МЕ/мл, HE4—32 пмоль/мл. По данным ПЭТ-КТ от 07.07.2021 патологической метаболической активности не определяется. МРТ головного мозга 21.06.2021 в 3 проекциях (T1/T2-взвешенные изображения, FLAIR) с контрастным усилением: очаг в левой височной доле размером до 19 × 31 мм с перифокальным отеком до 9 мм, очаг накапливает контрастный препарат с минимальной интенсивностью. Отмечается положительная динамика с 10.03.2021 (рис. 5, 6). Лечение переносит хорошо, в первые 3 нед приема отмечалась умеренная диспепсия.

### Клинический случай 3

Пациентка 46 лет поступила в отделение онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России в августе 2018 г. с диагнозом «С56. РЯ Т3сNxM0, IIIc стадия заболевания». 23.08.2018 выполнена первичная циторедуктивная операция — экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника. Гистологическое заключение: серозная цистаденокарцинома высокой степени злокачественности. В послеоперационном периоде больная получила 6 курсов полихимиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC5.



**Рис. 7.** Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция. На уровне переднего и заднего рога левого бокового желудочка определяются метастатические очаги (указаны стрелками), активно накапливающие контрастный препарат

**Fig. 7.** Contrast-enhanced magnetic resonance images, axial view. Metastatic lesions (arrows) actively accumulating contrast agent can be visualized at the level of the anterior and posterior horns of the left lateral ventricle



**Рис. 8.** Та же пациентка после стереотаксического облучения. Магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, аксиальная проекция. Очаг на уровне переднего рога левого бокового желудочка представлен простой кистой (белая стрелка), на уровне заднего рога бокового желудочка — кистой с геморрагическим содержанием (черная стрелка)

**Fig. 8.** Same patient after stereotactic radiotherapy. Contrast-enhanced magnetic resonance images, axial view. There is a lesion at the level of the anterior horn of the left lateral ventricle represented by a simple cyst (white arrow) and at the level of the posterior horn of the lateral ventricle represented by a cyst with hemorrhagic content (black arrow)

Достигнута ремиссия заболевания продолжительностью 17 мес. С учетом гистологического типа опухоли рекомендовано проведение молекулярно-генетического тестирования на распространенные мутации в генах *BRCA1* (5382insC, 4153del, 185delAG, 3819delGTAA, 3875delGTCT, 300T>G (Cys61Gly), 2080delA) и *BRCA2* (6174delT). В сыворотке крови вышеуказанные мутации у пациентки не найдены. В марте 2020 г. пациентка отметила слабость, головокружения, иногда нарушение координации движений, обнаружено повышение уровней маркеров: СА-125 — 234 МЕ/мл, HE4 — 178 пмоль/мл; по данным КТ брюшной полости по ходу сигмовидной кишки обнаружены 2 новообразования до 1,7 и 2,1 см, ранее не определяемые. По данным МРТ головного мозга обнаружено метастатическое поражение головного мозга в виде участков, накапливающих контрастный препарат, на уровне переднего и заднего рога левого бокового желудочка (рис. 7).

С учетом длительного безрецидивного периода пациентка получила 3 курса химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> (300 мг) внутривенно в 1-й день + карбоплатин AUC6 (500 мг) внутривенно в 1-й день, с симптоматической дегидратационной терапией (преднизолон). При контрольном обследовании в мае 2020 г. ранее определяемые новообразования по ходу сигмовидной кишки не визуализировались, несколько уменьшились размеры метастаза в головном мозге, зафиксировано снижение уровней маркеров: СА-125 — 49,5 МЕ/мл, HE4 —

121 пмоль/мл; улучшился функциональный статус, и частично регрессировали неврологические симптомы. С учетом сохранения неврологической симптоматики пациентка консультирована радиотерапевтом и нейрохирургом, выбрана тактика стереотаксического облучения метастатических очагов. Пациентка получила курс стереотаксического облучения в суммарной очаговой дозе 18 Гр согласно международному протоколу [6]. Эффект положительный: очаг на уровне переднего рога левого бокового желудочка представлен простой кистой, на уровне заднего рога бокового желудочка — кистой с геморрагическим содержанием (рис. 8).

Лечение перенесла хорошо. В июне—июле 2020 г. проведено дополнительно 2 курса химиотерапии по схеме бевацизумаб 15 мг/кг (Авегра® БИОКАД) + паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин AUC6; достигнута ремиссия заболевания: СА-125 — 16,4 МЕ/мл, HE4 — 83 пмоль/мл. Для определения дальнейшей тактики лечения был выполнен анализ на мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* в блоках опухоли, выявлена мутация *BRCA1* (185delAG). С сентября 2020 г. пациентка получает поддерживающую терапию: бевацизумаб 15 мг/кг внутривенно в 21-й день (Авегра® БИОКАД) и олапариб 300 мг 2 раза в день. Лечение переносит удовлетворительно, признаков прогрессирования заболевания нет.

## Обсуждение

Согласно данным литературы, большинство пациенток с РЯ, у которых развились церебральные метастазы, имели серозную аденокарциному высокой степени злокачественности, и 86 % пациенток имели распространенную стадию заболевания по FIGO (III–IV) на момент постановки диагноза [5]. Из общих характеристик таких больных можно выделить более молодой возраст (средний возраст на момент постановки диагноза — 51 год) [7], высокий функциональный статус по шкале Карновского ( $KPS \geq 70$ ), чувствительность первичной опухоли к препаратам платины [8, 9]. В то же время ряд авторов подчеркивают, что проявление экстракраниального рецидива не всегда ухудшает выживаемость таких больных [10], а пациентки с наличием мутации в генах, продукты которых участвуют в процессе репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRD), в частности *BRCA1* и *BRCA2*, демонстрируют более высокую выживаемость [11]. Этот факт может быть определяющим в появлении церебральных метастазов, т.е. пациентки просто доживают до отдаленного проявления болезни. Недавний систематический обзор с метаанализом [12] показал преимущество в отношении безрецидивной и общей выживаемости больных РЯ при наличии мутаций в генах *BRCA1/2* несмотря на то, что они имели большую предрасположенность к развитию висцеральных метастазов, чем пациентки с немутантными опухолями. Также несколько авторов всесторонне оценили роль HRD у больных с метастазами в головном мозге. Е. Ratner и соавт., анализируя когорту из 4515 больных РЯ, обнаружили 46 пациенток, у которых развились мозговые метастазы (1 %), из них у 14 была определена мутация в генах *BRCA1/2*, т.е. у больных с мутированными опухолями метастазы в головной мозг развивались в 3 % случаев, в то время как в группе *BRCA* «дикого типа» частота метастазов составила 0,6 % [13].

Анализируя представленные нами случаи, можно резюмировать, что пациентки имели серозный РЯ высокой степени злокачественности и изначально распространенную стадию болезни по FIGO (IIIc). На момент постановки диагноза функциональный статус больных по шкале Карновского  $\geq 70$ , возраст пациенток  $< 60$  лет. У всех больных была выполнена оптимальная циторедуктивная операция и достигнута полная ремиссия болезни после 1-го этапа комбинированного лечения, имелся длительный безрецидивный интервал, что позволило вернуться к схеме лечения 1-й линии при возникновении рецидива, который также был чувствительным к платиносодержащей терапии. При обнаружении церебрального метастаза решение о тактике принималось на онкологическом консилиуме с участием нейрохирургов и радиотерапевта. В 2 случаях принята оптимальная хирургическая тактика, в 1 случае выполнено стереотаксическое облучение, что позво-

лило достигнуть эффекта и купировать неврологическую симптоматику, улучшив качество жизни пациенток. Для дальнейшего лечения была выбрана комбинация бевацизумаба и олапариба с учетом полученных результатов расширенного анализа на мутации генов *BRCA* в опухоли. У 1 пациентки выявлена редкая мутация опухоли в гене *BRCA2* (ENST00000380152) c.5286T>G (p.Y1762X), у 2 больных в опухоли обнаружены часто встречаемые мутации гена *BRCA1* (185delAG и 5382insC), что позволило рекомендовать препарат из группы PARP-ингибиторов — олапариб. Олапариб обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [14, 15], и в настоящее время PARP-ингибиторы исследуются на предмет возможности применения для лечения метастатического поражения мозга при тройном негативном раке молочной железы [16]. Олапариб в качестве поддерживающей терапии в лечении платиночувствительного рецидива РЯ обеспечивает значительное увеличение выживаемости без прогрессирования, времени до начала 1-й и 2-й последующей линии терапии при благоприятном профиле безопасности и сохранении качества жизни. Его комбинация с ингибитором ангиогенеза бевацизумабом показала хорошие результаты в исследовании PAOLA-1 [17]. В исследовании значимые преимущества комбинации олапариб 300 мг 2 раза в сутки + бевацизумаб 15 мг/кг в 21-й день получили пациентки с РЯ с мутациями генов *BRCA* и HRD-положительными опухолями. Несмотря на доказанную эффективность каждого из этих препаратов в отдельности, нашим пациенткам была рекомендована их комбинация с учетом неблагоприятного прогноза заболевания за счет появления церебральных метастазов. В настоящий момент время без прогрессирования болезни у наших больных составляет 15, 7 и 10 мес соответственно. Комбинация хорошо переносится, имеет благоприятный управляемый профиль безопасности, а биосимиляр бевацизумаба Авегра® БИОКАД является безопасной и эффективной терапевтической альтернативой для онкогинекологических больных. По клиническим эффектам и профилю безопасности препарат Авегра® БИОКАД сопоставим с соответствующим референтным препаратом.

## Заключение

Метастатическое поражение головного мозга у больных РЯ остается крайне редким явлением и требует анализа каждого случая с целью выбора оптимальной тактики в дальнейшем. Представленные случаи позволяют продемонстрировать различные варианты лечения пациенток с церебральными метастазами РЯ. Высокая частота мутаций *BRCA* у таких пациенток требует обязательного контроля мутагенного статуса в опухоли, что позволит выбрать комбинацию PARP-ингибитора и биоаналога бевацизумаба российского производства (Авегра® БИОКАД) как основу поддерживающей терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7–30.
2. Злокачественные заболевания в России в 2019 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center of Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p. (In Russ.)].
3. Van Baal J., van Noorden C.J.F., Nieuwland R. et al. Development of peritoneal carcinomatosis in epithelial ovarian cancer: A review. J Histochem Cytochem 2018;66:67–83. DOI: 10.1369/0022155417742897.
4. Nayak L., Lee E.Q., Wen P.Y. Epidemiology of brain metastases. Curr Oncol Rep 2012;14:48–54. DOI: 10.1007/s11912-011-0203-y.
5. Borella F., Bertero L., Morrone A. et al. Brain metastases from ovarian cancer: current evidence in diagnosis, treatment, and prognosis. Cancers 2020;12:2156. DOI: 10.3390/cancers12082156.
6. Shaw E., Scott C., Souhami L. et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:291–8. DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00507-6.
7. Pakneshan S., Safarpour D., Tavassoli F., Jabbari B. Brain metastasis from ovarian cancer: A systematic review. J Neurooncol 2014;119:1–6. DOI: 10.1007/s11060-014-1447-9.
8. Schouli J., Pietzner K., Harter P. et al. Prognostic role of platinum sensitivity in patients with brain metastases from ovarian cancer: Results of a German multicenter study. Ann Oncol 2010;21:2201–5.
9. Da Costa A., Dos Santos E.S., Cotrim D.P. et al. Prognostic impact of platinum sensitivity in ovarian carcinoma patients with brain metastasis. BMC Cancer 2019;19:1194.
10. Marchetti C., Ferrandina G., Cormio G. et al. Brain metastases in patients with EOC: Clinico-pathological and prognostic factors. A multicentric retrospective analysis from the MITO group (MITO 19). Gynecol Oncol 2016;143:532–38. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.09.025.
11. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature 2011;474:609–15. DOI: 10.1038/nature10166.
12. Xu K., Yang S., Zhao Y. et al. Prognostic significance of BRCA mutations in ovarian cancer: An updated systematic review with meta-analysis. Oncotarget 2017;8:285–302.
13. Ratner E., Bala M., Louie-Gao M. et al. Increased risk of brain metastases in ovarian cancer patients with BRCA mutations. Gynecol Oncol 2019;153:568–73. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.004.
14. Kim M., Kizilbash S.H., Laramy J.K. et al. Barriers to effective drug treatment for brain metastases: A multifactorial problem in the delivery of precision medicine. Pharm Res 2018;35:177. DOI: 10.1007/s11095-018-2455-9.
15. Tentori L., Leonetti C., Scarsella M. et al. Systemic administration of GPI 15427, a novel poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor, increases the antitumor activity of temozolomide against intracranial melanoma, glioma, lymphoma. Clin Cancer Res 2003;9:5370–9.
16. O'Sullivan C.C., Davarpanah N.N., Abraham J., Bates S.E. Current challenges in the management of breast cancer brain metastases. Semin Oncol 2017;44:85–100.
17. Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S. et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med 2019;381:2416–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361.

## Вклад авторов

А.Г. Кедрова: сбор и анализ материала, непосредственное лечение описанных больных;  
С.Э. Красильников: материал по одной из больной, его анализ и написание части обсуждения;  
А.Г. Винокуров: непосредственный нейрохирург, оперирующий 2 пациенток;  
А.И. Беришвили: анализ литературы, структурирование статьи;  
Т.А. Грея: анализ рентгенограмм, данных МРТ, КТ;  
О.П. Крашенков: лечение больных, анализ результатов химиотерапии;  
Е.С. Половников: лучевая терапия больных, анализ результатов лучевого лечения.

## Authors' contributions

A.G. Kedrova: collection and analysis of material, direct treatment of the patients;  
S.E. Krasilnikov: material on one of the patient, its analysis and partly writing part of the discussion;  
A.G. Vinokurov: direct neurosurgeon operating on two patients;  
A.I. Berishvili: literature analysis, article structuring;  
T.A. Greyan: analysis of radiographs, MRI, CT data;  
O.P. Krashenkov: treatment of patients, analysis of the results of chemotherapy;  
E.S. Polovnikov: radiation therapy of patients, analysis of the results of radiation treatment.

## ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Кедрова / 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. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

## Соблюдение прав пациентов. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients signed written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 29.07.2021. Принята к публикации: 13.09.2021.

Article submitted: 29.07.2021. Accepted for publication: 13.09.2021.

# Вульварная интраэпителиальная неоплазия. Обзор литературы

В.С. Левченко, Е.В. Гребенкина, Н.А. Илларионова, Е.Н. Королева,  
С.В. Зиновьев, С.В. Гамаюнов

ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603093 Россия, Нижний Новгород,  
ул. Деловая, 11/1

**Контакты:** Виктория Сергеевна Левченко [md-victoriylevchenko@mail.ru](mailto:md-victoriylevchenko@mail.ru)

Вульварная интраэпителиальная неоплазия (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) относится к пролиферации атипичных базальных клеток в эпителии вульвы. Во всем мире заболеваемость VIN в последнее время удвоилась, а у белокожих женщин моложе 35 лет – почти утроилась, и наметилась тенденция к ее дальнейшему росту. Увеличение числа случаев VIN обычного типа среди молодых женщин в основном связано с инфицированием вирусом папилломы человека высокого онкогенного типа. Другой тип дисплазии, дифференцированный, обычно встречается у возрастных женщин и преимущественно ассоциируется с хроническими дистрофическими заболеваниями вульвы, чаще всего – со склероатрофическим лихеном вульвы. Диагностика VIN весьма затруднительна, а скрининговые программы данной патологии не разработаны. Пациентки с VIN длительное время занимаются самолечением, которое усугубляет процесс заболевания и впоследствии способствует развитию рака вульвы. Существует несколько вариантов лечения, эффективность которых является неудовлетворительной во всем мире.

**Ключевые слова:** вульварная интраэпителиальная неоплазия, обычный тип, дифференцированный тип, вирус папилломы человека, склероатрофический лихен

**Для цитирования:** Левченко В.С., Гребенкина Е.В., Илларионова Н.А. и др. Вульварная интраэпителиальная неоплазия. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):114–20. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-114-120.

## Vulvar intraepithelial neoplasia. Literature review

V.S. Levchenko, E.V. Grebenkina, N.A. Illarionova, E.N. Koroleva, S.V. Zinovyev, S.V. Gamayunov

Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603093, Russia

**Contacts:** Viktoriya Sergeevna Levchenko [md-victoriylevchenko@mail.ru](mailto:md-victoriylevchenko@mail.ru)

Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) is the proliferation of atypical basal cells in the vulvar epithelium. The global VIN incidence has recently doubled; its incidence among white women under 35 years of age has almost tripled with a tendency for further growth. Such an increase in the number of usual-type VIN cases in young women is primarily attributed to infection with highly oncogenic human papillomavirus. The second type of dysplasia, namely differentiated VIN, is usually found in older women and is associated with chronic dystrophic diseases of the vulva, most frequently with lichen sclerosus of the vulva. VIN diagnosis is quite challenging; no screening programs for this disorder have been developed so far. Patients with VIN practice self-treatment for a long time, which aggravates their condition and might trigger the development of vulvar cancer. Several treatment options are currently available; however, their efficacy worldwide is not high.

**Key words:** vulvar intraepithelial neoplasia, usual type, differentiated type, human papillomavirus, lichen sclerosus

**For citation:** Levchenko V.S., Grebenkina E.V., Illarionova N.A. et al. Vulvar intraepithelial neoplasia. Literature review. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(3):114–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-114-120.

Во всем мире заболеваемость вульварной интраэпителиальной неоплазией (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) в последнее время удвоилась, а у белокожих женщин моложе 35 лет — почти утроилась, и наметилась тенденция к ее дальнейшему росту [1]. Существуют 2 основных патогенетических пути развития дисплазии вульвы, впоследствии приводящие к инвазивному плоскоклеточному раку вульвы: ассоциированная с вирусом папилломы человека (ВПЧ), обычная вульварная интраэпителиальная неоплазия (uVIN) и дифференцированная вульварная интраэпителиальная неоплазия (dVIN) без связи с вирусом папилломы человека [2]. Однако в настоящее время не существует скрининга, профилактики и ранней диагностики VIN, впоследствии предотвращающих развитие рака вульвы [3]. Своевременное и адекватное лечение VIN и хронических дистрофических заболеваний вульвы снижает риск возникновения малигнизации [4]. Существует несколько вариантов лечения VIN, эффективность которых является недостаточно удовлетворительной, а вопрос выбора метода лечения весьма дискуссионен, особенно у молодых пациенток.

**Классификация.** Предраковые поражения вульвы были впервые описаны столетие назад, и с момента первоначального описания для них были предложены многочисленные термины и схемы классификации. VIN относится к пролиферации атипичных базальных клеток в эпителии вульвы. Сама же аббревиатура VIN была введена в начале 1980-х годов для обозначения диспластического поражения и карциномы вульвы *in situ*. До тех пор эти поражения называли по-разному, например «эритроплазия Кейра», «болезнь Боуэна» [5]. В 1967 г. R. M. Richart впервые предложил термин «интраэпителиальная неоплазия» [6]. Позже, в 1982 г., С. Р. Сгум и соавт. использовали данный термин в своей практике для описания поражений шейки матки, а затем и вульвы [7]. В 1986 г. Международное общество по изучению вульвовагинальных болезней (The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, ISSVD) опубликовало классификацию дисплазии вульвы, основанную на тяжести поражения эпителия аналогично с классификацией цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Также в первой классификации помимо обычной дисплазии отличительным типом была dVIN; данный тип дисплазии был определен и введен в классификацию с целью прояснения этиологии и гистологических различий между 2 типами дисплазии [8].

В 2003 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и ISSVD внесли в классификацию VIN серьезные изменения, связанные с новыми представлениями о развитии и этиологии возникновения этого заболевания. Был выделен обычный тип дисплазии (uVIN), ассоциированный с ВПЧ, с 3 морфологическими формами: базалоидной, кондиломатозной и смешанной.

dVIN является ВПЧ-неассоциированным типом. Также было решено исключить из классификации дисплазию легкой степени тяжести (VIN I), так как зачастую этот процесс не имеет онкогенетического потенциала и является ВПЧ-ассоциированным реактивным изменением эпителия. Впервые рекомендовано использовать термин «плоская кондилома, или ВПЧ-эффект» (flat condyloma or HPV effect) вместо дисплазии легкой степени тяжести (VIN I). Теперь дисплазия умеренной степени тяжести (VIN II) и тяжелой степени (VIN III) были объединены в одну категорию, так как для патологоанатома является непростой задачей дифференцировать степень тяжести дисплазии, и клинически они имеют абсолютно идентичные симптомы и течение [9].

Несмотря на столь длительную эволюцию терминологии, была достигнута определенная согласованность среди многочисленных научных сообществ, и в 2012 г. Американское общество патологоанатомов и Американское общество кольпоскопии и патологии шейки матки опубликовали общие положения в терминологии аногенитального плоскоклеточного поражения (lower anogenital squamous terminology, LAST), объединив терминологию, применяемую абсолютно ко всем ВПЧ-ассоциированным поражениям, включающим шейку матки, вульву, влагалище, промежность, половой член. Введено 2 термина: “low-grade squamous intraepithelial lesion” (LSIL) — поражение плоского эпителия легкой степени и “high-grade squamous intraepithelial lesion” (HSIL) — поражение плоского эпителия тяжелой степени. LSIL эквивалентно обычному типу дисплазии легкой степени тяжести (uVIN I), а HSIL охватывает обычный тип средней степени тяжести (uVIN II) и тяжелой степени (uVIN III). Степень интраэпителиального новообразования может быть включена в скобки, если это необходимо. Также ВОЗ и ISSVD поддерживают и принимают терминологию плоскоклеточного интраэпителиального поражения (SIL) [10].

В 2015 г. были внесены последние на сегодняшний день изменения в классификацию VIN, и в итоге ISSVD рекомендует все же не так строго учитывать LSIL. HSIL охватывает обычный тип умеренной дисплазии (uVIN II) и обычный тип тяжелой дисплазии (uVIN III), а dVIN по-прежнему выделена отдельно (табл. 1). Только HSIL, обычный тип VIN или dVIN являются истинными предраковыми поражениями [11].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям по лечению опухолевых поражений вульвы также принято решение пользоваться терминологией плоскоклеточного интраэпителиального поражения (SIL) и использовать аббревиатуру VIN:

- поражение плоского эпителия легкой степени (LSIL);
- поражение плоского эпителия тяжелой степени (HSIL);
- вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN) [12].

Таблица 1. Эволюция классификации вульварной интраэпителиальной неоплазии

Table 1. Evolution of classifications for vulvar intraepithelial neoplasia

| 1986 ISSVD | 2003 ISSVD/WHO                                                                                                      | 2012 LAST                                                                                               | 2015 ISSVD                                                                                                                                                                                                                        |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIN I      | Плоская кондилома (ВПЧ-ассоциированный эффект)<br>Flat condyloma<br>(HPV-associated effect)                         | Поражение плоского эпителия легкой степени (LSIL)<br>Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)   | Поражение плоского эпителия легкой степени (LSIL) (плоская кондилома, или ВПЧ-ассоциированный эффект). Low-grade VIN<br>Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) (flat condyloma or HPV-associated effect). Low-grade VIN |
| VIN II     | uVIN:<br>uVIN:                                                                                                      | Поражение плоского эпителия тяжелой степени (HSIL)<br>High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) | Поражение плоского эпителия тяжелой степени (HSIL). Обычный тип VIN. High-grade VIN<br>High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL).<br>Usual-type VIN. High-grade VIN                                                       |
| VIN III    | — базалоидная форма;<br>— basaloid;<br>— кондиломатозная форма;<br>— condylomatous;<br>— смешанная форма<br>— mixed |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                   |
| dVIN       | dVIN                                                                                                                | —                                                                                                       | dVIN                                                                                                                                                                                                                              |

**Примечание.** ISSVD — Международное общество по изучению вульвовагинальных болезней; LAST — терминология аногенитального плоскоклеточного поражения; WHO — Всемирная организация здравоохранения; VIN — вульварная интраэпителиальная неоплазия.

**Note.** ISSVD — The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease; LAST — lower anogenital squamous terminology; WHO — World Health Organization; VIN — vulvar intraepithelial neoplasia.

**Патогенез.** Роль ВПЧ в развитии дисплазии обычного типа хорошо изучена, и в 80 % случаев дисплазии вульвы встречается 16-й/18-й тип [13, 14]. Ассоциированные с ВПЧ злокачественные новообразования связаны с персистенцией вируса в организме. Почти в 90 % случаев попадания ВПЧ в организм человека иммунная система может подавить развитие инфекционного процесса в течение 2 лет [15]. Непосредственно от иммунного ответа зависит развитие персистенции либо проявления ВПЧ-ассоциированных поражений организма [16]. В результате жизнедеятельности в клетках человека ВПЧ производит несколько белков, в том числе онкопротеины Е6 и Е7, и чем дольше вирус присутствует в организме человека, тем дольше Е6 и Е7 могут нарушать главные механизмы в контроле клеточного цикла [17]. Онкопротеин Е6 может нарушать функцию гена — супрессора опухоли *p53* [18], в то время как Е7 может инактивировать ген — супрессор ретинобластомы *pRb* и провоцирует гиперэкспрессию *p16* и сверхпролиферацию непосредственно пораженных вирусом клеток [19]. В результате повреждение эпителия вульвы, вызванное ВПЧ, является положительным по данным иммуногистохимии для *p16*, но отрицательным для *p53* [20]. Изучение влияния определенных опухолеспецифических антигенов, таких как Е6 и Е7, позволяет разработать и внедрить новые направления, основанные на усилении иммунных реакций, в том числе и иммунного ответа, непосредственно предупреждающие развитие злокачественных поражений, вызванных ВПЧ.

dVIN является еще одним типом неоплазии, его развитие связано с хроническими дистрофическими заболеваниями вульвы [21]. Склероатрофический ли-

хен часто обнаруживается на коже пациенток с раком вульвы, и такие пациентки имеют значительно больший риск развития малигнизации. Тем не менее механизм развития рака на фоне склероатрофического лишена не установлен. В качестве возможного объяснения была предложена модель «рубцового рака», в которой хроническое воспаление приводит к повторному повреждению эпителия и провоцирует злокачественную трансформацию [22]. dVIN является положительной по данным иммуногистохимии для *p53* и отрицательной для *p16* [23].

**Факторы риска.** Курение сигарет, иммунодефицит, иммуносупрессия и длительное применение оральных контрацептивов приводят к удвоению или даже утроению риска развития HSIL [24]. В исследовании М. Gaudet и соавт. (2017) изучались эпидемиология и факторы риска развития преинвазивных и инвазивных процессов вульвы и было показано, что белокожие женщины более подвержены развитию неоплазий и злокачественных поражений по сравнению с темнокожими, и причины такого различия остаются неизвестными. Из всех факторов, которые оценивали исследователи, наиболее сильное влияние на риск возникновения дисплазии вульвы оказывало курение сигарет. Эта вредная привычка может оказывать свое негативное влияние через усиление эффектов ВПЧ. Еще один фактор риска появления заболеваний вульвы связан с воздействием экзогенных гормонов, включая как оральные контрацептивы, так и гормоны для коррекции менопаузальных проявлений. Также было обнаружено, что разрыв отношений или развод являются значительным фактором риска развития новообразований вульвы, что, возможно, указывает на то,

что сексуальное поведение повышает в этой группе риск инфицирования ВПЧ [25]. В соответствии с важной ролью ВПЧ установленным фактором риска развития предрака и рака вульвы является диагноз CIN в прошлом [26].

В исследовании A. Virgili и соавт. (2016) также сообщалось, что женщины с ранней менопаузой были подвержены повышенному риску развития предрака и рака вульвы [27]. Также отмечено, что у женщин с ожирением выше частота хронических воспалительных заболеваний кожи, таких как склероатрофический лишай [28], что было связано с высокой частотой последующего рака вульвы [29].

**Диагностика.** Диагностика неоплазий вульвы весьма затруднительна и ограничена. Возникают определенные трудности, так как у большинства женщин не наблюдается патогномичных жалоб и типичных клинических проявлений. VIN может скрываться под «масками» различных заболеваний перианальной области и быть едва заметна невооруженным глазом даже при тщательном осмотре. Применение оптической диагностики, такой как вульвоскопия с забором цитологического материала, используется как ориентировочный метод диагностики поражения эпителия. «Золотым стандартом» и высокоинформативным методом исследования является прицельная биопсия, но именно результат дальнейшего гистологического исследования определяет постановку диагноза. Однократная щипковая биопсия считается адекватной, однако она не может быть репрезентативной для всего поражения, которое может содержать скрытую инвазивную карциному примерно в 23 % случаев, также при мультифокальных или диффузных поражениях рекомендуется проводить биопсию в различных местах [30, 31].

Учитывая установленное прямое воздействие и наличие ВПЧ в тканях вульвы, особенно у молодых женщин, целесообразно определение ВПЧ методом полимеразной цепной реакции с ДНК-типированием [32]. Во всем мире ученые ищут новые эффективные методы диагностики поражений перианальной области. Особого внимания заслуживает флуоресцентная диагностика, позволяющая определять точные границы поражения и выявлять скрытые и новые очаги [33].

**Клиническая картина.** VIN протекает бессимптомно примерно в 50 % случаев. При наличии симптомов основными жалобами являются зуд, боль и диспареуния. Чаще всего VIN поражает женщин в возрасте от 30 до 50 лет [34]. uVIN — это, как правило, полиморфные, часто возвышенные или папилломатозные и пигментированные очаги, которые могут быть мультифокальными, расположенные в слизистых областях, лишенных волос, обычно в нижней трети вульвы. Они часто компрометируют несколько областей, таких как вульва и промежность. Ассоциация с интраэпителиальными

поражениями в других анатомических областях аногенитального тракта встречается часто (синхронно или метакронно). Так, в исследовании J.N. McAlpine и соавт. (2017) более 25 % пациенток имели ассоциированную CIN и/или вагинальную интраэпителиальную неоплазию (VAIN), и более 1/3 поражений были мультифокальными [35].

uVIN часто ассоциируется с мультицентрическим поражением шейки матки и влагалища, поэтому наличие мультицентрической картины у женщин с диагнозом uVIN обосновывает необходимость тщательного обследования всего аногенитального тракта. В целом ВПЧ-ассоциированные поражения вульвы имеют более благоприятное течение [36].

dVIN встречается у пациенток 60–70 лет (табл. 2), имеет менее специфические визуальные признаки и может проявляться как фокальное обесцвечивание. Наиболее важной особенностью этих поражений часто является ассоциация с другими поражениями кожи вульвы, а именно дистрофическими заболеваниями вульвы, такими как склерозирующий лишай и хронический простой лишай вульвы. dVIN — это, как правило, единичные поражения, мелкие, белые (вследствие гиперкератоза) или красноватые, плохо выраженные и часто расположенные в волосистых областях. Пациентки часто сообщают о длительном зуде вульвы, болезненности, боли, жжении, диспареунии, сухости или кровотечении. dVIN иногда очень трудно отличить от хронических дистрофических заболеваний вульвы. Действительно, из выполненных биопсий только меньшинство показывают dVIN [37]. Хотя dVIN составляет только 5 % диагнозов новообразований вульвы, он имеет более высокую скорость прогрессирования до плоскоклеточного рака вульвы и более высокую частоту рецидивов, чем HSIL (uVIN), и таким образом считается истинным предшественником плоскоклеточной карциномы вульвы [38].

**Лечение.** Существует несколько вариантов лечения дисплазии вульвы. Одним из методов является хирургический: чаще всего проводится широкое иссечение патологических очагов со свободным отступом от видимого поражения на 5–10 мм и глубиной 2 мм в области без роста волос и 4 мм в волосистой части; при значительной распространенности поражения — вульвэктомия [39]. В качестве консервативной терапии применяется имиквимод, который считается эффективным средством для лечения дисплазии. Однако необходимы исследования, сравнивающие имиквимод с другими методами лечения, прежде чем его применение широко войдет в практику [40]. Использование 5-фторурацила показало свою эффективность в 75 % случаев. Основным недостатком, ограничивающим его использование, является плохая переносимость из-за ожогов, боли, отека, развития язвенных поражений вульвы [41].

**Таблица 2.** Клинико-патологическая характеристика типов вульварной интраэпителиальной неоплазии

Table 2. Clinical and pathological characteristics of the two types of vulvar intraepithelial neoplasia

| Показатель<br>Parameter                                                                                                                     | ВПЧ-ассоциированный (обычный тип дисплазии)<br>HPV-associated (usual type of dysplasia) | ВПЧ-неассоциированный (дифференцированный тип дисплазии)<br>Non-HPV-associated (differentiated type of dysplasia) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Возраст, лет<br>Age, years                                                                                                                  | 30–50                                                                                   | >50                                                                                                               |
| Наличие вируса папилломы человека<br>Human papillomavirus                                                                                   | +++                                                                                     | —                                                                                                                 |
| Кондиломы/бородавки<br>Condylomas/warts                                                                                                     | +                                                                                       | —                                                                                                                 |
| Патологическая цитология<br>Pathological cytology                                                                                           | +                                                                                       | —                                                                                                                 |
| Курение<br>Smoking                                                                                                                          | ++                                                                                      | ±                                                                                                                 |
| Иммуносупрессия, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека<br>Immunosuppression, infection caused by human immunodeficiency virus | +                                                                                       | —                                                                                                                 |
| Наличие очагов поражения<br>Lesions                                                                                                         | Мультифокальные очаги<br>Multifocal lesions                                             | Единичные очаги<br>Rare lesions                                                                                   |
| Дистрофические заболевания вульвы<br>Dystrophic diseases of the vulva                                                                       | —                                                                                       | ++                                                                                                                |
| Прогноз<br>Prognosis                                                                                                                        | Благоприятный<br>Favorable                                                              | Неблагоприятный<br>Dismal                                                                                         |
| Молекулярные маркеры<br>Molecular markers                                                                                                   | p16                                                                                     | p53                                                                                                               |

Проблема лечения дисплазии вульвы требует поиска новых, более эффективных методов лечения. Идеальное лечение дисплазии вульвы — это полноценное удаление всех очагов поражения, которое снижает и предотвращает развитие рака вульвы, но и сохраняет нормальную анатомию вульвы. Фотодинамическая терапия активно применяется в лечении предрака различных локализаций, поверхностных злокачественных новообразований, метастатических поражений, а также у пациенток с выраженной сопутствующей патологией [42].

В нашей стране накоплен опыт лечения хронических дистрофических заболеваний вульвы, однако имеются единичные сообщения, посвященные применению фотодинамической терапии при дисплазии вульвы, что повышает необходимость изучения эффективности применения данной методики, в результате чего она, возможно, станет методом выбора лечения данной патологии.

**Прогноз.** Если дисплазию вульвы не лечить, она может сохраняться, прогрессировать или регрессировать. В систематическом обзоре у 9 % женщин с дисплазией вульвы (не леченных или получавших лечение с остаточным макроскопическим заболеванием) развилась инвазивная карцинома вульвы за период от 1 до 8 лет [43]. Также отмечено, что dVIN имеет значительно более высокий риск прогрессирования в плоскоклеточный рак, чем uVIN (5,7 % против 33 %), с более коротким временем прогрессирования для dVIN [44]. К факторам риска развития рецидива дисплазии вульвы после лечения относят иммуносупрессию, курение, мультифокальное и мультицентрическое заболевание, большой размер поражения или удаленное образование с положительными границами резекции.

Пациенткам следует рекомендовать бросить курить, поскольку по сравнению с некурящими курящие женщины имеют в 1,6 и 3 раза больший риск развития рецидива и прогрессирования заболевания соответственно. Цитологическое исследование шейки матки или скрининг ДНК ВПЧ следует предлагать ежегодно пациенткам с uVIN из-за высокого риска наличия мультицентрических интраэпителиальных поражений.

По причине высокого риска развития рецидива и прогрессирования инвазивной карциномы необходимо длительное наблюдение, однако единого мнения во всем мире относительно продолжительности или частоты последующих мероприятий нет. Следует отметить, что женщины с uVIN подвержены риску не только повторного заболевания, но и возникновения рака вульвы. Учитывая относительно медленные темпы прогрессирования, женщины с полным ответом на терапию и отсутствием новых поражений должны быть осмотрены через 6 и 12 мес после первоначального лечения, а далее должны ежегодно проходить визуальный осмотр вульвы согласно клиническим рекомендациям Испанского общества цервикальной патологии и кольпоскопии. Более тщательный мониторинг необходим у женщин с ослабленным иммунитетом, у которых высок риск развития рецидива или прогрессирования заболевания, при этом рекомендуется ежеквартальное наблюдение на протяжении первых 2 лет, а затем 2 раза в год в течение 10 лет [45].

**Выводы.** Несомненно, VIN является весьма актуальным заболеванием XXI века, особенностораживают «омоложение» и увеличение числа случаев данной

патологии. При этом своевременная диагностика и лечение дисплазии вульвы предотвращают развитие плоскоклеточного рака вульвы. Следует отметить, что заболевания вульвы снижают качество жизни женщины и негативно сказываются на психоэмоциональном состоянии. Учитывая неоднородность клинической картины, гистологическое исследование всех подозрительных поражений вульвы имеет решающее значение, однако существуют и скрытые очаги поражения, которые не видны в белом свете, поэтому внедрение методов флуоресцентного исследования особенно актуально при данной патологии. Особенно важно обследовать шейку матки, влагалище, промежность

у носительниц ВПЧ. Проведение медосмотров, санитарно-просветительной работы среди женского населения, посвященной важности здорового образа жизни, и самообследование вульвы помогут уменьшить число случаев заболевания. Перспективы фотодинамической терапии в отношении VIN еще предстоит изучить и оценить. Данный метод является эффективным во многих отраслях медицины, но также может оказаться высокоэффективным методом лечения и в отношении VIN, воздействуя на главную причину возникновения uVIN – ВПЧ. Профилактические вакцины против ВПЧ являются единственным доступным методом первичной профилактики HSIL (uVIN).

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

- Thuijs N., van Beurden M., Bruggink A. et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2021;148(11):2631–7. DOI: 10.1002/ijc.33198.
- Singh N., Ghatage P. Etiology, Clinical features, and diagnosis of vulvar lichen sclerosus: A scoping review. *Obstet Gynecol Int* 2020;2020:748–54. DOI: 10.1155/2020/7480754.
- Management of Vulvar Intraepithelial Neoplasia, ACOG and ASCCP Committee Opinion. No. 675, 2016.
- Kridelka F., Delbecq K., Goffin F., Textbook in Gynaecological Oncology Publishing, 3<sup>rd</sup> edn. 2016. P. 899.
- Léonard B., Kridelka F., Delbecq K. et al. A clinical and pathological overview of vulvar condyloma accuminatum, intraepithelial neoplasia, and squamous cell carcinoma. *BioMed Res Int* 2014;2014:480–573.
- Richart R.M. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1967;10:748–84.
- Crum C.P., Fu Y.S., Levine R.U. et al. Intraepithelial squamous lesions of the vulva: biologic and histologic criteria for the distinction of condylomas from vulvar intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:77–83.
- Wilkinson E.J., Cox J.T., Selim M.A. et al. Evolution of terminology for human-papillomavirus-infection-related vulvar squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis* 2015;19:81–7.
- Wilkinson E.J., Teixeira M.R. Tumors of the vulva. In: *Pathology & Genetics, Tumours of the Breast and Female Genital Organs*, World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2003. P. 316Y25.
- Kurman R.J., Cargangi M.L., Herrington C.S. et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. Pp. 229–253.
- Bornstein J., Bogliatto F., Haefner H.K. et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *J Lower Gen Tract Dis* 2016;20:11–4.
- Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Берлев И.В. и др. Клинические рекомендации: рак вульвы. 2020. 7 с. [Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Berlev I.V. et al. Clinical guidelines: vulvar cancer. 2020. 7 p. (In Russ.)].
- Faber M.T., Sand F.L., Albieri V. et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer* 2017;141(6):1161–9. DOI: 10.1002/ijc.30821.
- Новикова Е.Г., Чулкова О.В. Особенности клинического течения предрака и рака вульвы у молодых. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения* 2017(1):83–8. [Novikova E.G., Chulkova O.V. Features of the clinical course of precancer and vulvar cancer in young people. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniya* = *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Learning* 2017;(1):83–8. (In Russ.)].
- Ho G.Y. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423–8. DOI: 10.1056/NEJM199802123380703.
- Santegoets L.A. Different DNA damage and cell cycle checkpoint control in low- and high-risk human papillomavirus infections of the vulva. *Int J Cancer* 2012;130:2874–85. DOI: 10.1002/ijc.2634.
- Mantovani F., Banks L. The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene* 2001;20:7874–87. DOI: 10.1038/sj.onc.1204869.
- Munger K. Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. *Oncogene* 2001;20:7888–98. DOI: 10.1038/sj.onc.1204860.
- Williams A., Syed S., Velangi S. New directions in vulvar cancer pathology. *Curr Oncol Rep* 2019;21(10):88.
- Van den Einden L.C., van der Avoort I.A., de Hullu J.A. Prevention, identification and treatment of vulvar squamous (pre)malignancies: a review focusing on quality of care. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(7):845–59. DOI: 10.1586/14737140.2013.811059.
- Cohen P.A., Anderson L., Eva L.J. et al. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2019;1–8. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000135.
- Day T., Marzol A., Pagano R. et al. Clinicopathologic diagnosis of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar aberrant maturation. *J Lower Gen Tract Dis* 2020;24(4):392–8. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000569.
- Léonard B., Kridelka F., Delbecq K. et al. A clinical and pathological overview of vulvar condyloma accuminatum, intraepithelial neoplasia, and squamous cell carcinoma. *BioMed Res Int* 2014;2014:480573.
- Brinton L., Jake E., Thistle L. et al. Epidemiology of vulvar neoplasia in the NIH-AARP Study. *Gynecol Oncol* 2017;2:P298–304.
- Gaudet M., Hamm J., Aquino-Parsons C. Incidence of anogenital and head and neck malignancies in women with a previous diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2014;134(3):523–6.
- Coffey K., Gaitskell K., Beral V. et al. Past cervical intraepithelial neoplasia grade 3, obesity, and earlier menopause are associated with an increased risk of vulval

- cancer in postmenopausal women. *Br J Cancer* 2016;115:599–606. DOI: 10.1038/bjc.2016.165.
27. Virgili A., Borghi A., Cazzaniga S. et al. New insights into potential risk factors and associations in genital lichen sclerosis: Data from a multicentre Italian study on 729 consecutive cases. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2017;31(4):699–704. DOI: 10.1111/jdv.13867.
  28. Bleeker M.C.G., Visser P.J., Overbeek L.I. et al. Lichen sclerosis: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2016;25:1224–30. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0019.
  29. Trietsch M.D., Nooij L., Gaarenstroom K.N. et al. Genetic and epigenetic changes in vulvar squamous cell carcinoma and its precursor lesions: a review of the current literature. *Gynecol Oncol* 2015;136:143–7.
  30. Van Seters M., van Beurden M., de Craen A.J.M. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005;97:645–51.
  31. Васильева Л.Н. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2012. С. 17, 18. [Vasilyeva L.N. Benign diseases of the vulva and vagina: a teaching aid. Minsk: BGMU, 2012. Pp. 17, 18. (In Russ.)].
  32. Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А., Капинус В.Н. и др. Флуоресцентная диагностика злокачественных новообразований кожи с фотосенсибилизатором хлоринового ряда. *Biomedical Photonics* 2018;7(1):13–20. [Yaroslavtseva-Isaeva E.B., Kaplan M.A., Kapinus V.N. et al. Fluorescence diagnostics of malignant neoplasms of the skin with a chlorin series photosensitizer. *Biomedical Photonics* 2018;7(1):13–20. (In Russ.)]. DOI: 10.24931/2413-9432-2018-7-1-13-20.
  33. Hoang L.N., Park K.J., Soslow R.A., Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology* 2016;48(4):291–302.
  34. Preti M., Bucchi L., Ghiringhello B. et al. Risk factors for unrecognized invasive carcinoma in patients with vulvar high-grade squamous intraepithelial lesion at vulvoscopy-directed biopsy. *J Gynecol Oncol* 2017;28(4):e27. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e27.
  35. McAlpine J.N., Kim S.Y., Akbari A. et al. HPV-independent differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN) is associated with an aggressive clinical course. *Int J Gynecol Pathol* 2017.
  36. Ramírez M., Andía D., Bosch J.M. et al. AEPCC-Guadalupe: neoplasia vulvar intraepithelial (VIN). *Publicaciones AEPCC*, 2015. 39 p.
  37. Allbritton J.I. Vulvar neoplasms, benign and malignant. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2017;44(3):339–52.
  38. Pandey D., Meht S. Management of vulvar intraepithelial neoplasia. In: *Preventive Oncology* for the Gynecologist. Pp. 297–307. DOI: 10.1007/978-981-13-3438-2\_23.
  39. Pepas L., Kaushik S., Bryant A. et al. Medical interventions for high grade vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(4):CD007924. DOI: 10.1002/14651858.CD007924.pub2.
  40. Holschneider C.H., Goff B., Garcia R.L., Falk S.J. Vulvar intraepithelial neoplasia. *UpToDate* 2015.
  41. Кузнецов В.В. Использование фотодинамической терапии в отечественной онкологии (обзор литературы). *Исследования и практика в медицине* 2015;2(4):98–105. [Kuznetsov V.V. The use of photodynamic therapy in domestic oncology (literature review). *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practice in Medicine* 2015;2(4):98–105. (In Russ.)].
  42. Del Pino M., Rodriguez-Carunchio L., Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2013;62:161–75.
  43. Reyes M.C., Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. *J Clin Pathol* 2014;67:290.
  44. Zawislak A.A., Price J.H., Dobbs S.P. et al. The management of vulvar intraepithelial neoplasia in Northern Ireland. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(2):780–5.
  45. Ramírez M., Andía D., Bosch J.M. et al. AEPCC-Guadalupe: Neoplasia vulvar intraepithelial(VIN). *Publicaciones AEPCC*, 2015. 39 p.

**Вклад авторов**

В.С. Левченко, Е.В. Гребенкина, Н.А. Илларионова, Е.Н. Королева, С.В. Зиновьев, С.В. Гамаюнов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование статьи.

**Authors' contributions**

V.S. Levchenko, E.V. Grebenkina, N.A. Illarionova, E.N. Koroleva, S.V. Zinovyev, S.V. Gamayunov: review of publications on the theme of the article, writing the article, scientific editing of the article.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 26.06.2021. **Принята к публикации:** 28.07.2021.

**Article submitted:** 26.06.2021. **Accepted for publication:** 28.07.2021.

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-121-127



# Спасительная (salvage) гистерэктомия после лучевой терапии рака шейки матки: обзор литературы

**Э.Ж. Шакирова<sup>1, 2</sup>, Д.И. Зидиханов<sup>1</sup>**<sup>1</sup>ГАОУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан; Россия, Республика Татарстан, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;<sup>2</sup>Центр медицины и фармации Высшей школы медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, Республика Татарстан, 420055 Казань, ул. Карла Маркса, 74**Контакты:** Эльмира Жамилевна Шакирова [shakirovaej@mail.ru](mailto:shakirovaej@mail.ru)

Основной причиной летальности после лучевого лечения местно-распространенного рака шейки матки являются локальные рецидивы. В статье приводится обзор литературы, посвященной частоте развития и возможностям хирургического лечения местных рецидивов рака шейки матки. Объектом внимания обзора являются опубликованные исследования по применению гистерэктомии после завершения лучевого лечения с целью улучшения результатов терапии. Поскольку оперативное вмешательство после облучения коррелирует с повышенной частотой послеоперационных осложнений, в последние годы большинство авторов высказываются в пользу выполнения гистерэктомии только при наличии остаточной опухоли, обнаружение которой также часто является сложной задачей и требует использования специальных режимов магнитно-резонансной томографии.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, гистерэктомия, остаточная опухоль, рецидив**Для цитирования:** Шакирова Э.Ж., Зидиханов Д.И. Спасительная (salvage) гистерэктомия после лучевой терапии рака шейки матки: обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):121–7. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-121-127.

## Salvage hysterectomy after radiotherapy for cervical cancer: literature review

**E.Zh. Shakirova<sup>1, 2</sup>, D.I. Zidikhanov<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy trakt, Kazan, 420029, Republic of Tatarstan<sup>2</sup>Center of Medicine and Pharmacy, Higher School of Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; 74 Karla Marksa St., Kazan, 420055, Republic of Tatarstan, Russia**Contacts:** Elmira Zhamilevna Shakirova [shakirovaej@mail.ru](mailto:shakirovaej@mail.ru)

Recurrent cervical cancer is a difficult challenge for gynecological oncologist. In this paper we review papers concerning incidence and surgical treatment of pelvic recurrences. A point of interest is studies evaluating completion surgery after radiotherapy/chemoradiotherapy. Surgery after definitive radiotherapy is associated with high morbidity and should be performed only in patients with residual tumor. Magnetic resonance imaging in special regimen can be useful in detecting residual disease.

**Key words:** cervical cancer, hysterectomy, residual disease, recurrence**For citation:** Shakirova E.Zh., Zidikhanov D.I. Salvage hysterectomy after radiotherapy for cervical cancer: literature review. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(3):121–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-121-127.

Основной причиной летальности после лучевой терапии (ЛТ) местно-распространенного рака шейки матки (РШМ) являются локальные рецидивы, развивающиеся у 30–50 % всех пролеченных пациенток даже при видимом первичном эффекте лечения.

Е.А. Гуськова и соавт. (2015) провели ретроспективный анализ клинических данных 1048 пролеченных больных РШМ I–IV стадии, и у 236 (22,5 %) из них был выявлен рецидив. Частота возникновения рецидивов при I стадии составила 8,3 %, при II – 21,3 %, при III – 29,1 %, при IV – 43,5 % [1].

С.А. Perez и соавт. (1999) проанализировали данные 1499 пациенток с РШМ (стадии IA–IVA), получивших радикальную сочетанную ЛТ. В актуальном анализе 10-летняя частота рецидивов в тазу при IB стадии была 5 % для опухолей размером <2 см, 15 % для опухолей размером от 2,1 до 5 см и 35 % для опухолей размером >5 см. При стадии IIa эти показатели составили 0,28 и 25 % соответственно. При стадии IIB с опухолями <5 см частота тазовых рецидивов была 23 % по сравнению с 34 % при опухолях размером >5 см. При III стадии частота тазовых рецидивов составила 50–60 % и была больше при двустороннем поражении параметриев [2].

А. Bandyopadhyay и соавт. (2018) [3] включили в исследование 323 пациентки с РШМ стадии I–IVA, получившие химиолучевую терапию (ХЛТ) с брахитерапией. Из них у 112 (34,7 %) за время наблюдения развился рецидив. У большинства пациенток развился центральный или латеральный тазовый рецидив, в основном в первые 2 года после завершения лечения.

Е.А. Калабанова и соавт. [4] приводят анализ клинических данных 65 больных с манифестированными метастазами и рецидивами РШМ после комплексного или сочетанно-лучевого лечения. Метастазы и рецидивы возникли в исследуемой группе менее чем через 6 мес после лечения у 5 (7,7 %) больных, в период от 7 до 12 мес – у 25 (38,5 %), от 13 до 18 мес – у 15 (23 %), от 19 до 24 мес – у 13 (20 %), и более чем через 24 мес – у 7 (10,8 %) пациенток.

Возможности лечения клинически проявленных рецидивов РШМ лимитированы. А. Gadducci и соавт. (2010) [5] в обзоре литературы, посвященном возможностям лечения рецидивного РШМ, выделяют следующие виды рецидивов:

- центральный или латеральный тазовый рецидив у пациенток после хирургического лечения без адъювантного облучения;
- центральный тазовый рецидив у пациенток, ранее получивших облучение;
- латеральный тазовый рецидив у пациенток, ранее получивших облучение;
- изолированный парааортальный рецидив;
- отдаленный метастаз или локорегионарный рецидив, не подлежащий операции или облучению.

Частота рецидивов, по данным этого обзора, варьирует между 11 и 22 % при РШМ стадии IB–IIA по классификации FIGO и между 28 и 64 % при стадии IIB–IVA по классификации FIGO. Тактика при рецидивном РШМ в основном зависит от локализации и размера рецидивной опухоли. До 70 % пациенток получают ЛТ на одном из этапов лечения, и рецидив опухоли в облученном тазу обычно ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. Радикальная гистерэктомия иногда используется у пациенток с небольшим персистирующим/рецидивным РШМ после первичной радиотерапии, с 5-летней выживаемостью от 27 до 72 % и с высокой частотой осложнений. Тазовая эвисцерация обычно является единственным возможным лечебным подходом у пациенток, ранее перенесших ЛТ, с тазовым рецидивом. Пятилетняя выживаемость варьирует от 21 до 73 %, послеоперационная летальность – от 1 до 10 %. Отсутствие опухолевого роста в резекционном крае и лимфатических узлах, маленький размер опухоли и длительный безрецидивный период ассоциированы с более благоприятным прогнозом.

Согласно Н.М. Shingleton и соавт. (1989), наилучшими кандидатами для тазовой эвисцерации были пациентки с небольшим (<3 см) мобильным центральным рецидивом и безрецидивным периодом в 1 год или больше [6].

Для лечения латерального тазового рецидива М. Höckel [7] предложил новый хирургический подход – широкую латеральную тазовую резекцию (lateral extended endopelvic resection, LEER).

Вопросы целесообразности выполнения тазовой эвисцерации в лечении постлучевых рецидивов РШМ, технические аспекты операции, состояние этой проблемы в России освещены в работах И.Р. Аглуллина и соавт. [8], К.А. Ильина и А.В. Замятина [9].

Рецидивы РШМ сопровождаются такими симптомами, как кровотечения, мочевые и каловые свищи, гнилостные зловонные выделения, боли, что значительно снижает качество жизни пациенток. По данным И.П. Костюка и соавт. [10], в настоящее время считается приемлемым выполнение паллиативных эвисцераций органов малого таза даже при наличии отдаленных метастазов и положительного хирургического края с целью купирования вышеизложенных симптомов и улучшения качества жизни больных.

А.А. Lin и соавт. (2019) [11] проанализировали результаты лечения пациенток, которым была проведена только радикальная ЛТ как самостоятельный метод с 1997 по 2004 г.: из 607 пациенток у 67 (11 %) развился изолированный тазовый рецидив. Среднее время до развития рецидива составило 9 мес. Из этих 67 пациенток 28 (42 %) была проведена спасительная (salvage) операция, 17 (25 %) получили только химиотерапию и 22 (33 %) не получили никакого лечения. Среднее

время до развития отдаленных метастазов после локального рецидива составило 20 мес. Медиана выживаемости у прооперированных пациенток составила 29 мес, в группе химиотерапии — 12 мес, а у пациенток, не получивших лечения, — 3 мес.

Хирургическое лечение рецидивов РШМ, даже в случае его успешности, сопряжено с высокой травматичностью операции и снижением качества жизни, связанным с необходимостью выведения мочевых и кишечных стом. Наиболее оптимальным было бы улучшение лечения первичной опухоли и снижение количества местных рецидивов.

По клиническим рекомендациям Европейского общества гинекологической онкологии (ESGO) в настоящее время стандартом лечения местно-распространенного РШМ является ХЛТ с последующей брахитерапией [12]. Рекомендуется избегать комбинации хирургического лечения и ЛТ. Рекомендации Российского общества клинической онкологии также отдают приоритет ХЛТ, однако включают также возможность выполнения радикальной гистерэктомии пациенткам с РШМ IIВ стадии на 1-м этапе или после неоадьювантной химиотерапии [13]. В Кокрейновском обзоре, в котором проведен метаанализ 19 известных рандомизированных исследований, показано абсолютное улучшение общей и безрецидивной 5-летней выживаемости при ХЛТ по сравнению с только ЛТ, составляющее 12 (8–16) и 16 (13–19) % соответственно [14].

Аргументом против комбинации ЛТ и хирургического лечения является показанное в рандомизированных исследованиях увеличение риска развития осложнений, при этом ссылаются на исследование P.J. Eifel и соавт. [15]. Исследование касалось пациенток с РШМ IV стадии. Риск развития кишечного или мочевого свища удваивался у пациенток, перенесших гистерэктомию (выполнялась только экстрафасциальная гистерэктомия), по сравнению с пациентками, получившими только ЛТ (5,3 % против 2,6 %).

В большинстве рандомизированных исследований сообщается о результатах лечения пациенток, получивших стандартное лечение. Возможно, что эти данные, полученные от тщательно отобранных пациенток, могут не совпадать с результатами в реальной клинической практике, что может лимитировать интерпретацию результатов. Этим вопросом задаются S. Espenel и соавт. (2018) [16]. Исследование было предпринято для идентификации прогностических факторов, стратегий ведения и результатов при лечении местно-распространенного РШМ в реальной клинической практике. Был проведен ретроспективный анализ данных пациенток French Cancer Care Center с 2004 по 2014 г., идентифицировано 94 пациентки. Стандартное лечение согласно клиническим рекомендациям (ХЛТ с последующей брахитерапией) было проведено в 43,5 % слу-

чаев. Общее время лечения было дольше 56 дней у 50 % пациенток. Результаты лечения в клинической практике далеки от результатов, приводимых в рандомизированных исследованиях, которые включают только пациенток, прошедших полный курс стандартного лечения.

Близкие показатели получены в 2016 г. в США на основании анализа Национальной базы данных по раку: из 15 194 пациенток с РШМ только 44,3 % получили стандартное лечение [17]. В другом исследовании исключили пациенток старшего возраста, однако результаты были сходными. Хуже того, только у 25 % пациенток были выдержаны сроки лечения. Медиана выживаемости составила 99,8 мес у пациенток с местно-распространенным РШМ, у которых были выдержаны стандарты лечения, и 52,5 мес — почти в 2 раза меньше — у тех, у кого эти стандарты не выполнены [18].

Еще более драматичная ситуация наблюдается в развивающихся странах — там высок уровень заболеваемости РШМ, и болезнь чаще (до 90 %) диагностируется в местно-распространенных стадиях. Так, в Республике Бангладеш только 11 % пациенток с РШМ получают полный курс стандартного лечения [19].

Вопрос о роли хирургического лечения после завершения ЛТ продолжает дискутироваться. Такая операция носит название спасительной (salvage), или адьювантной, гистерэктомии, или так называемой завершающей операции (completion surgery). Существует ряд работ, в которых показаны возможность и выполнимость оперативного лечения после ЛТ [20–25]. Сторонники завершающей операции, проводимой после окончания ЛТ, показали, что остаточная опухоль гистологически выявляется в 42–60 % случаев [22–27] даже после проведения ХЛТ в оптимальном объеме. Классическое исследование P. Morice и соавт. [26] показало, что после проведенного ХЛТ остаточная опухоль определяется у 49 % больных, метастазы в лимфатические узлы таза — у 25 %. В ранее цитированном исследовании S. Espenel и соавт. (2018) большинство пациенток ( $n = 77$  (81,9 %)) перенесли завершающую операцию, в основном радикальную гистерэктомию с тазовой лимфаденэктомией ( $n = 67$  (71,3 %)). Полная стерилизация опухоли была достигнута у 37 (55,2 %) пациенток, частичный ответ — у 23 (34,3 %) [16].

Однако терапевтическое значение гистерэктомии после ХЛТ при местно-распространенном РШМ не установлено, поскольку только рандомизированное исследование может пролить свет на эту проблему. Во всех известных исследованиях не проводилось прямого сравнения 2 групп, а выживаемость сравнивалась с результатами других известных исследований. Рандомизированное исследование было начато во Франции в 2004 г., но завершилось по причине недостаточного накопления материала.

В то же время у пациенток, ранее перенесших ЛТ, отмечается высокая частота послеоперационных осложнений [23, 26, 28], поэтому широкое выполнение завершающих операций не рекомендуется.

В исследовании С. Touboul и соавт., опубликованном в 2010 г. и включавшем 150 пациенток за 10 лет, было показано, что радикальная гистерэктомия увеличивает морбидность лечения: осложнения со стороны лимфатической системы — лимфоциты и лимфедема — наблюдались у 15 % пациенток, мочевые и кишечные свищи — у 9 %. К концу исследования авторы отказались от выполнения завершающей операции всем пациенткам и проводили оперативное лечение только при наличии резидуальной опухоли [23, 24].

Основными прогностическими факторами в мультивариантном анализе в этом исследовании были наличие и размер остаточной опухоли в шейке матки и поражение лимфатических узлов. Обнаружение остаточной опухоли и ее удаление не обязательно ведут к улучшению выживаемости. Принимая во внимание большой риск экстрацервикального распространения (в лимфатические узлы или отдаленные метастазы) у пациенток с остаточной опухолью, реальное влияние на выживаемость завершающей операции остается недоказанным и до сих пор дискутируется.

В настоящее время авторы рассматривают завершающую операцию исключительно в группе пациенток с персистирующим заболеванием через 8–10 нед после брахитерапии. Стратегия состоит в выполнении клинической оценки и оценки по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) для диагностики резидуальной опухоли. В случаях полного клинического и лучевого ответа операция не выполняется. В случае остаточной опухоли выполняется простая экстрафасциальная гистерэктомия (тип А по классификации Керле и Морроу) или, при возможности и при необходимости, радикальная гистерэктомия.

Также в работе поднимается важный вопрос оценки ответа (и, соответственно, потенциального наличия остаточной опухоли) при окончании ХЛТ. Оценка эффекта основывается на клиническом обследовании и данных МРТ, выполняемой через 6–8 нед после брахитерапии, но точность такой тактики также остается предметом дискуссии. Возможно, добавление диффузно-взвешенной МРТ или ПЭТ-КТ-визуализации для выявления остаточной опухоли могло бы улучшить специфичность. Однако ПЭТ-КТ должна выполняться по меньшей мере через 3 мес после брахитерапии, когда хирургическая операция связана с трудностями (вследствие того, что в этот период развивается более выраженный склероз).

С.Н. Shim и соавт. [29] провели метаанализ, в который вошли 8 исследований, опубликованных с 2008 по 2014 г. и включавших 630 пациенток с местно-распространенным РШМ, которым была выполнена

адьювантная гистерэктомия после ХЛТ и 585 пациенток без операции. Два из них были рандомизированными контролируемыми исследованиями, 6 — нерандомизированными. Рандомизированные исследования, однако, были неоптимальными, поскольку 1 из них было закрыто преждевременно из-за недостаточного набора пациенток, во 2-м в группе хирургического лечения не проводилась брахитерапия. Время от ХЛТ до операции варьировало от 2 до 12 нед. Всего 8 исследований включало 1215 пациенток, у которых развилось в общей сложности 229 рецидивов (96 из 630 пациенток группы ХЛТ с последующей операцией против 133 из 585 пациенток группы только ХЛТ). Анализ опубликованных работ показал, что выполнение гистерэктомии после ЛТ ведет к снижению частоты местных рецидивов, однако влияние на общую выживаемость не доказано. Не отмечено и значимого различия в частоте развития отдаленных метастазов. Большой проблемой гистерэктомии после ХЛТ являются послеоперационные осложнения, и должен быть найден баланс между риском осложнений и потенциальной пользой лечения. Согласно этому метаанализу, общая частота послеоперационных осложнений III степени и выше была 26,5 %. Облучение вызывает отек и фиброзирование тканей, и гистерэктомия может быть трудна в исполнении; предшествующая ХЛТ негативно влияет на потенциал заживления и трофику тканей. Авторы предлагают избегать рутинного использования адьювантной гистерэктомии после ХЛТ в связи с высокой морбидностью. Гистерэктомия может быть рассмотрена в случаях с резидуальной опухолью после ХЛТ.

В исследовании Р. Nass и соавт. (2017) [30] пациентки с РШМ III стадии после проведенной ХЛТ были разделены на 2 группы: в 1-й группе (161 пациентка) проводилась брахитерапия, во 2-й (87 пациенток) — адьювантная простая гистерэктомия через 6 нед после окончания ХЛТ. Частота интра- и послеоперационных осложнений составила 11,5 %. Полный гистологический ответ в группе хирургического лечения наблюдался в 46 % случаев. Безрецидивная и общая выживаемость была сопоставима в обеих группах, однако значительно лучший показатель был в группе хирургического лечения при наличии резидуальной опухоли.

Магнитно-резонансная томография играет важную роль в стадировании местно-распространенного РШМ, в оценке эффективности лечения, а также выполняется с целью выявления рецидива заболевания. При дополнительном применении диффузионно-взвешенных изображений и динамического контрастного усиления МРТ позволяет выполнить поставленные задачи (оценка распространенности и оценка ответа на проведенное лечение) с большим успехом. Согласно рекомендациям Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR), после проведенной ХЛТ протокол сканирования МРТ должен быть полностью идентичным тому,

по которому выполнялось первичное исследование (с обязательным внутривенным введением контрастного вещества) [31]. МР-критерии для полного ответа включают отсутствие признаков первичного поражения шейки матки и окружающих анатомических областей, однородную гипоинтенсивную строму шейки матки на преконтрастных T2-взвешенных изображениях с последующим однородным и равномерным контрастированием после внутривенной инъекции.

При проведении МРТ на ранних сроках после ХЛТ (в течение 3 мес) возможны ложноположительные результаты, что было продемонстрировано Е. Vincens и соавт. [32], которые сопоставляли результаты МРТ после проведенного лечения с гистологическими данными у пациенток с РШМ и отметили чувствительность и специфичность 80 и 55 % соответственно для выявления остаточного компонента опухоли.

Данное экспериментальное исследование определило параметры динамического контрастного усиления с применением гадолиния (с начала и до пика накопления контрастного вещества) до и после ЛТ у 10 пациенток с РШМ. До начала ЛТ начало усиления и время до достижения пика усиления были ранними, с медианой 4,5 и 5,2 с соответственно. Высокодифференцированные опухоли показали раннее накопление препарата по сравнению с низкодифференцированными. После ЛТ картина контрастного усиления отличалась. У выживших пациенток начало усиления после ЛТ было более поздним, чем до ЛТ. У тех, кто не выжил, накопление после ЛТ было более ранним. Медиана разницы в начале усиления до и после ЛТ у выживших и не выживших составила увеличение на 3,2 и уменьшение на 1,1 с соответственно. Раннее начало усиления после ЛТ было лучшим предиктором выживания, чем зона высокой интенсивности сигнала при постлучевой МРТ на T1/T2-взвешенных изобра-

жениях. Сделан вывод о том, что параметры усиления по быстрым динамическим гадолиний-усиленным изображениям МРТ могут давать дополнительную функциональную информацию в отношении васкуляризации опухоли и иметь прогностическое значение.

Е.А. Boss и соавт. [33] использовали дополнительные параметры динамического контрастного усиления МРТ после проведенной ХЛТ, при этом более раннее накопление контрастного вещества ассоциировалось с худшей выживаемостью.

V.N. Harry и соавт. [34] продемонстрировали, что существует статистически значимая корреляция между значениями измеряемого коэффициента диффузии (в частности, с изменением измеряемого коэффициента диффузии через 2 нед после ЛТ) с клиническим ответом. Не было обнаружено корреляции между значениями измеряемого коэффициента диффузии до и после терапии или исходным размером опухоли. Использование диффузно-взвешенной МРТ могло бы служить своего рода биомаркером ответа на лечение и помогать в индивидуализации лечения.

Таким образом, рецидивы местно-распространенного РШМ, которые развиваются у 30–50 % пациенток после проведенного ХЛТ, являются сложной задачей для онкогинеколога. Хирургическое лечение рецидивов РШМ, даже в случае его успешности, сопряжено с высокой травматичностью операции и снижением качества жизни. Наиболее оптимальным было бы улучшение лечения первичной опухоли.

Выполнение гистерэктомии после окончания ХЛТ снижает частоту развития местных рецидивов, однако сопряжено с высоким количеством послеоперационных осложнений. Операция должна выполняться только пациенткам с остаточной опухолью. Для оценки эффекта лечения и выявления остаточной опухоли необходима как клиническая оценка, так и использование МРТ в специальных режимах.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гуськова Е.А., Неродо Г.А., Гуськова Н.К. и др. Факторы, влияющие на частоту рецидивирования рака шейки матки. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2015;10(часть 1):87–91. [Guskova E.A., Nerodo G.A., Guskova N.K. et al. Factors affecting the incidence of recurrent cervical cancer. Mezhdunarodniy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research 2015;10(part 1):87–91. (In Russ.).]
2. Perez C.A., Grigsby P.W., Chao K.S. et al. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. Int J Oncol Biol Phys 1999;45(4):1093.
3. Bandyopadhyay A., Mukherjee U., Ghosh S. et al. Pattern of failure with locally advanced cervical cancer – a retrospective audit and analysis of contributory factors. Asian Pac Cancer Prev 2018;19(1):73–9.
4. Калабанова Е.А., Неродо Г.А., Гуськова Е.А., Розенко Л.Я. К вопросу о метастазировании и рецидивировании при раке шейки матки. Сибирский онкологический журнал 2009;(1):87–8. [Kalabanova E.A., Nerodo G.A., Guskova E.A., Rozenko L.Ya. Metastasis from and recurrence of cervical cancer. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2009;(1):87–8. (In Russ.).]
5. Gadducci A., Tana R., Cosio S., Cionini L. Treatment options in recurrent cervical cancer (Review). Oncol Lett 2010;1(1):3–11.
6. Shingleton H.M., Soong S.J., Gelder M.S. et al. Clinical and histopathologic factors predicting recurrence and survival after pelvic exenteration for cancer of the cervix. Obstet Gynecol 1989;73(6):1027–34.
7. Höckel M. Laterally extended endopelvic resection (LEER) – principles and practice. Gynecol Oncol 2008;111(2 Suppl):S13–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.022.

8. Аглуллин И.Р., Дидакунан Ф.И., Зиганшин М.И. и др. Технические аспекты эвисцераций органов малого таза. Поволжский онкологический вестник 2015;(4):63–9. [Aglullin I.R., Didakunan F.I., Ziganshin M.I. et al. Technical aspects of pelvic evisceration. Povolzhskiy onkologicheskii vestnik = Oncology Bulletin of the Volga Region 2015;(4):63–9. (In Russ.)].
9. Ильин К.А., Замятин А.В. Роль тазовой эвисцерации в лечении постлучевых рецидивов рака шейки матки на современном этапе (обзор литературы). Онкогинекология 2013;(1)43–53. [Ilyin K.A., Zamyatin A.V. Current role of pelvic evisceration in the treatment of post-radiation recurrent cervical cancer (literature review). Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology 2013;(1)43–53. (In Russ.)].
10. Костюк И.П., Шестаев А.Ю., Шостка К.Г. и др. Паллиативные эвисцерации органов малого таза в хирургическом лечении местно-распространенного и рецидивного рака шейки матки. Вестник Российской военно-медицинской академии 2012;1(37):65–70. [Kostyuk I.P., Shestaev A.Yu., Shostka K.G. et al. Palliative pelvic evisceration in surgical treatment of locally advanced and recurrent cervical cancer. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of Russian Military Medical Academy 2012;1(37):65–70. (In Russ.)].
11. Lin A.J., Ma S., Markovina S. et al. Clinical outcomes after isolated pelvic failure in cervical cancer patients treated with definitive radiation. Gynecol Oncol 2019;153(3):530–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.104.
12. Cibula D., Pötter R., Chiva L. et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer 2018;28(4):641–55. DOI: 10.1097/igc.0000000000001216.
13. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. Под ред. В.М. Моисеенко. М.: Общероссийское общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2018. С. 178–189. [Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Treatment of malignant tumors. Supportive therapy in oncology. Ed. by V.M. Moiseenko. Moscow: Russian Public organization "Russian Society of Clinical Oncology", 2018. Pp. 178–189. (In Russ.)].
14. Green J.A., Kirwan J.M., Tierney J.F. 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.
15. Eifel P.J., Levenback C., Wharton J.T., Oswald M.J. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32(5):1289–300. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00118-i.
16. Espenel S., Garcia M., Trone J. et al. From IB2 to IIIB locally advanced cervical cancers: report of a ten-year experience. Radiat Oncol 2018;13:16. DOI: 10.1186/s13014-018-0963-8.
17. Robin T.P., Amini A., Scheffer T.E. et al. Disparities in standard of care treatment and associated survival decrement in patients with locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol 2016;143:319–25. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.09.009.
18. Smith G.L., Jiang J., Giordano S.H. et al. Trends in the quality of treatment for patients with intact cervical cancer in the United States, 1999 through 2011. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:260–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.037.
19. Pervin S., Ruma F.I., Rahman K. et al. Adjuvant hysterectomy in patients with residual disease after radiation for locally advanced cervical cancer: a prospective longitudinal study. J Glob Oncol 2019;5:1–7. DOI: 10.1200/JGO.18.00157.
20. Boers A., Arts H.J., Klip H. et al. Radical surgery in patients with residual disease after (chemo)radiation for cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2014;24(7):1276–85. DOI: 10.1097/igc.0000000000000171.
21. Ota T., Takeshima N., Tabata T. et al. Adjuvant hysterectomy for treatment of residual disease in patients with cervical cancer treated with radiation therapy. Br J Cancer 2008;99(8):1216–20. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604619.
22. Rema P., Suchetha S., Kumar A., Ahmed I. The role of adjuvant hysterectomy after radiotherapy in cervical cancer. Indian J Surg 2015;77(Suppl 3):902–5. DOI: 10.1007/s12262-014-1060-3.
23. Touboul C., Uzan C., Mauguen A. et al. Prognostic factors and morbidities after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer. Oncologist 2010;15(4):405–15. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0295.
24. Touboul C., Uzan C., Mauguen A. et al. Survival and prognostic factors after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer. Gynecol Obstet Fertil 2011;39(5):274–80. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2011.03.001.
25. Walji N., Chue A.L., Yap C. et al. Is there a role for adjuvant hysterectomy after sub-optimal concurrent chemoradiation in cervical carcinoma? Clin Oncol 2010;22(2):140–6. DOI: 10.1016/j.clon.2009.11.006.
26. Morice P., Uzan C., Zafrani Y. et al. The role of surgery after chemoreduction therapy and brachytherapy for stage IB2/II cervical cancer. Gynecol Oncol 2007;107(1 Suppl 1):122–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.07.015.
27. Motton S., Houvenaeghel G., Delannes M. et al. Results of surgery after concurrent chemoradiotherapy in advanced cervical cancer: comparison of extended hysterectomy and extrafascial hysterectomy. Int J Gynecol Cancer 2010;20(2):268–75. DOI: 10.1111/igc.0b013e3181c9e385.
28. Ferrandina G., Ercoli A., Fagotti A. et al. Completion surgery after concomitant chemoradiation in locally advanced cervical cancer: a comprehensive analysis of pattern of postoperative complications. Ann Surg Oncol 2014;21(5):692–9. DOI: 10.1245/s10434-013-3471-y.
29. Shim S.H., Kim S.N., Chae S.H. et al. Impact of adjuvant hysterectomy on prognosis in patients with locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a meta-analysis. J Gynecol Oncol 2018;29(2):25. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e25.
30. Hass P., Eggemann H., Costa S.D., Ignatov A. Adjuvant hysterectomy after radiochemotherapy for locally advanced cervical cancer. Strahlenther Onkol 2017;193(12):1048–55. DOI: 10.1007/s00066-017-1174-1.
31. Balleyguier C., Sala E., Da Cunha T. et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. Eur Radiol 2011;21:1102–10. DOI: 10.1007/s00330-010-1998-x.
32. Vincens E., Balleyguier C., Rey A. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy: correlation of radiologic findings with surgicopathologic results. Cancer 2008;113(8):2158–65. DOI: 10.1002/cncr.23817.
33. Boss E.A., Massuger L.F., Pop L.A. et al. Post-radiotherapy contrast enhancement changes in fast dynamic MRI of cervical carcinoma. J Magn Reson Imaging 2001;13(4):600–6.
34. Harry V.N., Semple S.I., Gilbert F.J., Parkin D.E. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the early detection of response to chemoradiation in cervical cancer. Gynecol Oncol 2008;111(2):213–20. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.048.

**Вклад авторов**

Э.Ж. Шакирова: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста;

Д.И. Зидиханов: сбор и обработка материала.

**Authors' contributions**

E.Zh. Shakirova: developing the study concept and design, performing data collection and processing, writing the article;

D.I. Zidikhanov: performing data collection and processing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Э.Ж. Шакирова / E.Zh. Shakirova: <https://orcid.org/0000-0001-8049-2049>

Д.И. Зидиханов / D.I. Zidikhanov: <https://orcid.org/0000-0001-9049-8778>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

## Современные подходы к выбору тактики лечения у больных раком шейки матки

А.Л. Чернышова<sup>1</sup>, Л.А. Коломиец<sup>1,2</sup>, Ю.М. Трушук<sup>1</sup>, О.В. Шpileва<sup>1</sup>, Е.В. Денисов<sup>1</sup>, И.В. Ларионова<sup>1</sup>, Ж.А. Старцева<sup>1</sup>, В.И. Чернов<sup>1,3</sup>, Е.С. Марченко<sup>4</sup>, Т.Л. Чекалкин<sup>4</sup>, В.А. Антипов<sup>5</sup>, С.Э. Красильников<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; Россия, 634050 Томск, пр. Ленина, 30;

<sup>4</sup>НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы; Россия, 634045 Томск, ул. 19-й Гвардейской дивизии, 17;

<sup>5</sup>Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 127015 Москва, ул. Писцовая, 10;

<sup>6</sup>ФГБУ «Национальный медицинский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

**Контакты:** Алена Леонидовна Чернышова [alacher@list.ru](mailto:alacher@list.ru)

В настоящее время существенно изменились подходы к выбору тактики лечения при раке шейки матки (РШМ). В современных рекомендациях лечения РШМ советуют избегать комбинации хирургического лечения и лучевой терапии, так как доказано, что при такой комбинации методов значительно увеличивается частота осложнений. Поэтому при планировании лечения больных РШМ с IB1–IIA1 следует избегать комбинации хирургического лечения и лучевой терапии.

В статье представлен анализ современных подходов к лечению начального, местно-распространенного и распространенного РШМ. Рассматриваются современные подходы к органосохраняющему лечению, в том числе с точки зрения расширения показаний для проведения трахелэктомии в составе комбинированного лечения. Рассмотрены вопросы целесообразности применения гипертермии и показания для этого вида лечения в комбинации с лучевой терапией. Представлен собственный взгляд на проблему в целом и возможные пути решения этой проблемы.

**Ключевые слова:** шейка матки, рак, хирургическое лечение, лучевая терапия, гипертермия, трахелэктомия, органосохраняющее лечение

**Для цитирования:** Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трушук Ю.М. и др. Современные подходы к выбору тактики лечения у больных раком шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):128–33. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-128-133.

### Modern approaches to the choice of treatment tactics in patients with cervical cancer

A.L. Chernyshova<sup>1</sup>, L.A. Kolomiets<sup>1,2</sup>, Yu.M. Trushchuk<sup>1</sup>, O.V. Shpileva<sup>1</sup>, E.V. Denisov<sup>1</sup>, I.V. Larionova<sup>1</sup>, Zh.A. Startseva<sup>1</sup>, V.I. Chernov<sup>1,3</sup>, E.S. Marchenko<sup>4</sup>, T.L. Chekalkin<sup>4</sup>, V.A. Antipov<sup>5</sup>, S.E. Krasilnikov<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Per., Tomsk 634009, Russia;

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;

<sup>3</sup>Tomsk National Research Polytechnic University; 30 Prospekt Lenina, Tomsk 634050, Russia;

<sup>4</sup>Research Institute of Medical Materials and Implants with Shape Memory; 17 19-oy Gvardeyskoy Divizii St., Tomsk 634045, Russia;

<sup>5</sup>City Clinical Hospital No. 24, Moscow Healthcare Department; 10 Pistsovaya St., Moscow 127015, Russia;

<sup>6</sup>E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia

**Contacts:** Alena Leonidovna Chernyshova [alacher@list.ru](mailto:alacher@list.ru)

Currently, approaches to the choice of treatment tactics for cervical cancer have changed significantly. According to the recommendations of ESGO (2018), RUSSCO (2020), the use of a combination of surgical treatment and radiation therapy significantly increases the incidence of complications. Therefore, when planning the treatment of patients

with IB1–IIA1, a combination of surgical treatment and radiation therapy should be avoided. The article presents an analysis of modern approaches to the treatment of initial, locally advanced and advanced cervical cancer. Modern approaches to organ-preserving treatment are considered, including the view from the point of view of expanding the indications for trachelectomy as part of combined treatment. The question of the expediency of using hyperthermia and indications for this type of treatment in combination with radiation therapy is considered. The author presents his own view of the problem as a whole and possible ways to solve this problem.

**Key words:** cervical cancer, surgical treatment, radiation therapy, hyperthermia, trachelectomy, organ-preserving treatment

**For citation:** Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Trushchuk Yu.M. et al. Modern approaches to the choice of treatment tactics in patients with cervical cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(2):128–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-128-133.

Рак шейки матки (РШМ) входит в число наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований в структуре онкогинекологической патологии и занимает 4-е место по распространенности и смертности от онкологических заболеваний среди женщин после рака молочной железы, рака кожи и рака легких [1, 2]. Заболеваемость РШМ характеризуется постепенным ростом числа случаев с запущенным опухолевым процессом. Так, по данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), у каждой 4-й больной РШМ к моменту выявления опухоли имеются регионарные или отдаленные метастазы. Помимо этого, наблюдается тенденция к смещению пика заболеваемости РШМ в сторону более молодого возраста [3, 4]. Показатели 5-летней выживаемости у больных РШМ варьируют от 15 до 80 % и зависят от заболевания. Общая 5-летняя выживаемость больных при преинвазивном, микроинвазивном и стадии IA РШМ достигает 98 %, при IB стадии – 78–92 %, при II стадии – 54–68 %, при III стадии – 19,6–58,4 % [5, 6].

Перед тем как начать специальное лечение, необходимо проведение верификации и стадирования заболевания. Далее проводятся определение плана лечения и выбор метода. При начальных стадиях основным методом лечения является хирургический, при местно-распространенном процессе чаще используется комбинированный либо комплексный подход. Достаточно редко, преимущественно при невозможности проведения оперативного вмешательства, допустимо использование лучевой терапии (ЛТ) как самостоятельного метода [7].

Несмотря на проведение комбинированного лечения, чаще всего развитие рецидивов наблюдается в первые 24 мес после лечения и зависит преимущественно от стадии заболевания [7, 8]. Чем выше стадия, тем статистически значимо чаще возникают рецидивы [9, 10].

В настоящее время существенно изменились подходы к выбору лечения больных РШМ. Так, согласно рекомендациям ESGO (2018), RUSSCO (2020), комбинация хирургического лечения и ЛТ крайне нежелательна, так как ухудшает показатели безрецидивной выживаемости. Не рекомендуется при РШМ IB2–IIA2

стадий сочетать хирургический метод лечения и ЛТ. При этом возможно проведение химиотерапии (ХТ) в адъювантном и самостоятельном режимах [11].

При IA2 стадии РШМ рекомендовано проведение хирургического лечения в объеме модифицированной расширенной экстирпации матки (тип IIB) и тазовой лимфодиссекции либо, по показаниям, проведение радикальной трахелэктомии с тазовой лимфодиссекцией у больных репродуктивного возраста [9, 12].

При планировании лечения пациенток с IB1–IIA стадиями рекомендовано избегать комбинации хирургического лечения и ЛТ из-за статистически значимого увеличения частоты осложнений. В связи с этим перед врачом-онкологом встает проблема адекватного выбора метода лечения. Так, при IB1–IIA1 стадиях РШМ рекомендована модифицированная расширенная экстирпация матки (тип IIB или C1), при этом уровень лимфодиссекции зависит от размера опухоли. В случаях, когда размер первичного опухолевого очага превышает 2 см, рекомендовано выполнение хирургического вмешательства в объеме расширенной экстирпации матки (тип III/C). После получения планового гистологического заключения проводится оценка риска прогрессирования и, соответственно, определяется тактика последующего адъювантного лечения [13].

В группе высокого риска прогрессирования (инвазия опухоли в параметрий, метастазы в подвздошные лимфатические узлы, наличие опухолевых клеток по линии резекции) показана адъювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) (дистанционная ЛТ с введением цисплатина 1 раз в 7 дней в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> во время ЛТ). Для группы промежуточного риска (при наличии лимфоваскулярной инвазии, при опухолевом очаге >4 см) рекомендуется только дистанционная ЛТ. Пациенткам с низким риском прогрессирования адъювантное лечение не показано [14].

Для больных РШМ с IB3–IIA2 стадиями с размером первичного очага >4 см возможны несколько вариантов лечения. Стандартом является ХЛТ по радикальной программе: сочетанная ЛТ с радиомодификацией цисплатином, при этом неоадъювантная полихимиотерапия не показана. Вторым вариантом лечения

больных этой группы является неоадьювантная ХТ с включением препаратов платины с последующей расширенной экстирпацией матки (тип III/C2), а 3-м возможным вариантом — хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации матки (тип III/C2) с последующей ЛТ в зависимости от состояния лимфатических узлов. При IIB стадии рекомендованный стандарт — проведение ХЛТ по радикальной программе (сочетанная ЛТ с радиомодификацией цисплатином), при этом не показано проведение неоадьювантной полихимиотерапии. Альтернативный вариант лечения — проведение курсов неоадьювантной полихимиотерапии с последующим хирургическим лечением в объеме расширенной экстирпации матки (тип III/C2) [15].

Весьма важной особенностью РШМ является то, что общепринятое хирургическое лечение на начальных стадиях онкологического процесса приводит к необратимой утрате фертильности и, как следствие, ухудшению качества жизни молодых пациенток. Единственным методом органосохраняющего лечения инвазивного РШМ, вошедшим в международные стандарты лечения (NCCN, 2018), является радикальная трахелэктомия с тазовой лимфодиссекцией [16]. В настоящее время целым рядом исследователей доказана высокая онкологическая эффективность данного метода лечения.

В связи с этим становится актуальной разработка новых способов лечения с сохранением фертильности у данной категории больных. В исследованиях R. Ribeiro и соавт. (2019), Л.А. Чернышовой и соавт. (2016) представлен опыт проведения радикальной трахелэктомии с транспозицией матки в составе комплексного лечения больных РШМ IB—II стадий [17–19]. В работе предлагается проведение комбинации неоадьювантной ХТ, хирургического 2-этапного органосохраняющего вмешательства и курса сочетанной ЛТ по радикальной программе в различных вариациях, в том числе с применением интраоперационной ЛТ. На 1-м этапе хирургического вмешательства проводится радикальная трахелэктомия с транспозицией матки, 2-й этап является реконструктивно-пластическим и проводится после окончания ЛТ.

Это исследование наглядно показывает достаточно большие перспективы развития органосохраняющего направления в онкогинекологии в плане расширения показаний для сохранения репродуктивной функции при РШМ I—IIA стадий [18, 19].

При IIA—IV стадиях рекомендуется назначение ХЛТ по радикальной программе (сочетанная ЛТ с цисплатином 40 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 7 дней в течение всего курса ЛТ). В таком случае неоадьювантная полихимиотерапия не рекомендована. Согласно данным литературы, допускается хирургическое вмешательство при РШМ IIB стадии в объеме модифицированной расши-

ренной экстирпации матки (тип III/C2) у пациенток низкого и промежуточного риска прогрессирования опухолевого процесса. У пациенток молодого возраста возможно проведение транспозиции яичников с целью сохранения овариального резерва [20–22].

Перспективным направлением и важным дополнением к проведению химиолучевого лечения у больных местно-распространенным РШМ является применение локальной гипертермии. Анализ литературы показал достоверно лучшие результаты лечения без увеличения частоты ранних и поздних нежелательных явлений. Эффективность использования локальной гипертермии основана на особенностях опухолевой ткани, которая обладает патологической сосудистой сетью с пониженной функцией вазорегуляторных механизмов. Опухоль более термочувствительна по сравнению со здоровыми тканями, таким образом, в процессе проведения сеансов гипертермии в опухоли из-за ослабленного внутриопухолевого кровотока происходит более быстрое достижение необходимой температуры по сравнению с неизмененными тканями. Биологические эффекты локальной гипертермии во многом зависят от выбранного температурного режима и степени нарушения микроциркуляции в тканях. Увеличение температуры в опухолевой ткани влияет на процессы оксигенации, на обменные процессы в сторону их активации, активизирует доставку клеток иммунной системы (натуральных киллеров) в опухолевую ткань, а также на энергипотенциал опухолевых клеток, что в конечном итоге приводит к блокированию митозов в клетках опухоли. Все эти эффекты приводят к повреждению опухолевой ткани и изменению ее устойчивости к другим внешним факторам, прежде всего таким как ионизирующее облучение и химиотерапевтические агенты. Важен и тот факт, что ХТ в условиях локальной гипертермии оказывает более выраженный эффект за счет улучшения доставки химиопрепаратов в ткани опухоли, так как в результате гипертермии происходит усиление противоопухолевого кровотока. При этом, помимо адресного поступления химиопрепаратов, при воздействии локальной гипертермии происходит термозависимая активация специфического и неспецифического трансмембранного транспорта лекарственных препаратов, что обусловлено дестабилизацией мембран и повышением мембранной проницаемости [23–25]. По данным литературы, локальная гипертермия повышает эффективность ХТ в 1,5–2,5 раза, что позволяет в ряде случаев снижать дозу химиопрепарата без ущерба для онкологической эффективности.

Что касается распространенных процессов РШМ (III—IV стадии), в этих случаях возможно проведение лимфаденэктомии с последующей ХЛТ по радикальной программе. В тех случаях, когда опухолевый процесс не перешел на стенку таза (РШМ IV стадии), альтернативой ХЛТ может быть радикальное

хирургическое вмешательство в объеме экзентерации малого таза.

Представленные особенности и разнообразие существующих подходов к лечению РШМ диктуют необходимость поиска новых диагностических прогностически значимых параметров прогноза течения заболевания. Поиск прогностически значимых клинико-морфологических и молекулярно-генетических критериев прогноза течения заболевания на этапах лечения и наблюдения является одним из актуальных направлений в современной онкологии и позволяет реализовать дифференцированный подход к выбору тактики лечения в каждом отдельном случае.

Изучение данных литературы показало, что многие молекулярные маркеры, связанные с апоптозом, ДНК-репарацией, пролиферацией, гипоксией, ангиогенезом и иммунной системой, были предложены для оценки ответа РШМ на ЛТ/ХЛТ и прогнозирования заболевания. Однако в настоящее время ни один из маркеров не используется в клинической практике из-за их низкой воспроизводимости и эффективности. По большей части это связано с ошибками в дизайне исследований, когда использовалась смешанная когорта, представленная пациентками, получавшими различную терапию: ЛТ, ХТ, ХЛТ. Исследование экспрессии потенциальных маркеров также проводилось в разные временные точки забора материала (до или после операции, до или после ХТ/ЛТ/ХЛТ), что дополнительно подтверждает низкую воспроизводимость и специфичность имеющихся маркеров.

Большинство исследований представлено в виде иммуногистохимического анализа какого-либо маркера в опухоли больных РШМ. Так, W. Wong и соавт. обнаружили, что среди пациенток с РШМ III стадии, которые получали ХЛТ, радиорезистентная группа имела значительно более высокий уровень экспрессии DLL4, регулятора Notch-сигналинга, по сравнению с радиочувствительной группой [25]. Иммунологические параметры также были описаны как предикторы ответа РШМ на ЛТ/ХЛТ и прогностические критерии. Так, пациентки, получавшие предоперационную ХЛТ, с низкой экспрессией CD8 (Т-лимфоциты) и CD163 (M2-макрофаги) чаще имели полный патологический ответ. Частота связанной с РШМ смертности была выше у пациенток с высокой экспрессией CD8 [26, 27].

Существуют работы, в которых поиск предиктивных и прогностических маркеров проводился с помощью высокопроизводительных методов. С помощью микроматриц были выявлены дифференциально экспрессирующиеся гены между радиочувствительными и радиорезистентными опухолями шейки матки. Так, гены *ALDH1*, *RBP1*, *MAP3K2*, *GBL* и *RAB5C* гиперэкспрессировались в радиочувствительных, а *XRCC5* и *LDHA* — в радиорезистентных опухолях у пациенток с РШМ стадий IIB–IVB. На основании исследования

пациенток с РШМ стадий IIB–IIB предложена сигнатура из 300 генов, которая классифицировала случаи на устойчивые и чувствительные к радиотерапии [27]. С помощью протеомных микроматриц были обнаружены белки ERCC1, CD133, HER2, BCL2 и CAIX, экспрессия которых была связана с общей выживаемостью пациенток с РШМ стадий IIB–IV [28].

РНК-секвенирование позволило идентифицировать 4 гена (*MCM9*, *TP53BP1*, *POLR2F*, *SIRT6*), которые связаны с менее благоприятным исходом после адъювантной ЛТ у пациенток с HPV18+ РШМ по сравнению с пациентками с HPV16+ РШМ. Существенным недостатком данной работы было то, что пациентки разделялись только по статусу HPV18 и HPV16. В другом исследовании на основании данных РНК-секвенирования в сочетании с анализом профиля метилирования ДНК была разработана модель из 8 генов для прогнозирования выживаемости больных РШМ [29]. Однако в данной работе исследовательская группа была гетерогенной и включала пациенток с ЛТ и без нее.

Массовое параллельное ДНК-секвенирование позволило обнаружить, что мутации с потерей функции (LOF) в генах *PIK3CA* и *KMT2A-D* связаны с низкой выживаемостью без прогрессирования у больных РШМ. Однако в данном исследовании группа также была гетерогенной и включала пациенток без терапии, с гистерэктомией с последующей ХЛТ и с гистерэктомией после неoadъювантной ХТ. Более того, обнаруженные генетические нарушения не были ассоциированы с эффектом ЛТ. С помощью секвенирования единичных клеток РШМ IIA2 стадии была идентифицирована миссенс-мутация G430E в гене *NFKB1*, которая чаще встречалась в клетках после ЛТ [30]. Однако в данное исследование вошла только 1 пациентка.

Необходимо отметить, что на сегодняшний день отсутствуют эффективные молекулярно-генетические маркеры для пациенток с РШМ, что указывает на высокую актуальность исследований в данной области. В связи с этим целесообразным является проведение исследований, направленных на понимание механизмов радиочувствительности РШМ и прогрессирования заболевания в ответ на ЛТ. Помимо фундаментальной значимости, подобные исследования позволят обнаружить прогностические маркеры у больных РШМ с целью персонализации и выбора тактики лечения для предотвращения развития рецидивов и отдаленных метастазов.

Таким образом, определение, изучение и анализ новых клинических, морфологических и молекулярно-генетических критериев течения РШМ позволят индивидуализировать подходы к выбору тактики лечения и, соответственно, улучшить показатели общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости у больных РШМ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, 2017. 236 с. [Situation with cancer care in Russia in 2016. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2017. 236 p. (In Russ.)].
2. Nezhat C., Roman R.A., Rambhatla A., Nezhat F. Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review. *Fertil Steril* 2020;113(4):685–703. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.003.
3. Антипов В.А., Новикова Е.Г., Балахонцева О.С., Шевчук А.С. Особенности функциональной и анатомической реабилитации после радикальной абдоминальной трахелэктомии. *Проблемы репродукции* 2010;(1):103–7. [Antipov V.A., Novikova E.G., Balakhontseva O.S., Shevchuk A.S. Functional and anatomical rehabilitation after radical abdominal trachelectomy. *Problemy reproduktivnoy sistemy* = Problems of Reproduction 2010;(1):103–7. (In Russ.)].
4. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Красильников С.Э. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки. *Сибирский онкологический журнал* 2011;(2):72–8. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Krasilnikov S.E. Organ-sparing treatment for invasive cervical cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal* = Siberian Journal of Oncology 2011;(2):72–8. (In Russ.)].
5. Lanowska M., Mangler M., Speiser D. et al. Radical vaginal trachelectomy after laparoscopic staging and neoadjuvant chemotherapy in women with early-stage cervical cancer over 2 cm: oncologic, fertility, and neonatal outcome in a series of 20 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:586–93.
6. Новикова Е.Г. Антипов В.А., Балахонцева О.С. Первый опыт применения вспомогательных репродуктивных технологий после радикальной абдоминальной трахелэктомии. *Российский онкологический журнал* 2012;(1):40. [Novikova E.G. Antipov V.A., Balakhontseva O.S. First experience of using assisted reproductive technologies after radical abdominal trachelectomy. *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal* = Russian Journal of Oncology 2012;(1):40. (In Russ.)].
7. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Понтер В.Э., Марченко Е.С. Новые хирургические аспекты органосохраняющего лечения у больных инвазивным раком шейки матки после радикальной трахелэктомии. *Вопросы онкологии* 2017;63(5):743–7. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Gyunter V.E., Marchenko E.S. New surgical aspects of organ-sparing treatment in patients with invasive cervical cancer after radical trachelectomy. *Voprosy onkologii* = Problems in Oncology 2017;63(5):743–7. (In Russ.)].
8. Чернышова А.Л., Ляпунов А.Ю., Коломиец Л.А. и др. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки. *Сибирский онкологический журнал* 2012;(3):28–33. [Chernyshova A.L., Lyapunov A.Yu., Kolomiets L.A. et al. Identification of sentinel lymph nodes during surgical treatment for cervical cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal* = Siberian Journal of Oncology 2012;(3):28–33. (In Russ.)].
9. Willows K., Lennox G., Covens A. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecol Oncol Res Pract* 2016;3:9. DOI: 10.1186/s40661-016-0030-9.
10. Hurria A., Levit L.V., Dale W. et al. Improving the evidence base for treating older adults with cancer: american society of clinical oncology statement. *J Clin Oncol* 2015;33(32):3826–33. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.0319.
11. Население России до 2030 г.: демографические и функциональные прогнозы. Доступно по: [http://www.demoscope.ru/weekly/znani/ns\\_09/acrobat/glava6.pdf](http://www.demoscope.ru/weekly/znani/ns_09/acrobat/glava6.pdf). [Population of Russia up to 2030: demographic and functional prognosis. Available at: [http://www.demoscope.ru/weekly/znani/ns\\_09/acrobat/glava6.pdf](http://www.demoscope.ru/weekly/znani/ns_09/acrobat/glava6.pdf). (In Russ.)].
12. Colombo N., Preti E., Landoni F. et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi33–8. DOI: 10.1093/annonc/mdt353.
13. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Красильников С.Э. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки. *Сибирский онкологический журнал* 2011;(2):72–8. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Krasilnikov S.E. Organ-sparing treatment for invasive cervical cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal* = Siberian Journal of Oncology 2011;(2):72–8. (In Russ.)].
14. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усын Е.А. и др. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрия. *Российский онкологический журнал* 2010;(1):23–5. [Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A. et al. Activity of proteasomes and level of growth factors in patients with kidney cancer, bladder cancer, and endometrial cancer. *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal* = Russian Journal of Oncology 2010;(1):23–5. (In Russ.)].
15. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и др. Адипоциты и их рецепторы у больных раком эндометрия и ободочной кишки: связь с инвазией и метастазированием. *Вопросы онкологии* 2015;61(4):619–23. [Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Adipocytes and their receptors in patients with endometrial and colon cancer: association with invasion and metastasis. *Voprosy onkologii* = Problems in Oncology 2015;61(4):619–23. (In Russ.)].
16. Чернышова Л.А., Коломиец И.Г., Синилкин В.И. и др. Оптимизация подходов к выбору объема хирургического лечения у больных раком шейки матки (роль исследования сторожевых лимфоузлов). *Вопросы онкологии* 2016;62(6):807–11. [Chernyshova L.A., Kolomiets I.G., Sinilkin V.I. et al. Optimization of approaches to choosing an optimal surgery volume in patients with cervical cancer (role of sentinel lymph node assessment). *Voprosy onkologii* = Problems in Oncology 2016;62(6):807–11. (In Russ.)].
17. Ribeiro R., Baiocchi G., Tsunoda A.T. et al. Uterine transposition technique: update and review. *Minerva Ginecol* 2019;71(1):62–71. DOI: 10.23736/S0026-4784.18.04360-5.
18. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и др. Активность протеасом и их субъединичный состав при гиперпластических процессах и раке эндометрия. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2011;(4):64–8. [Spirina L.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Activity of proteasomes and their subunits in patients with cervical hyperplasia and endometrial cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2011;(4):64–8. (In Russ.)].
19. Антипов В.А., Новикова Е.Г., Балахонцева О.С., Шевчук А.С. Радикальная абдоминальная трахелэктомия: технические аспекты. *Вопросы онкологии* 2010;56(1):36–42. [Antipov V.A., Novikova E.G., Balakhontseva O.S., Shevchuk A.S. Radical abdominal trachelectomy: technical aspects. *Voprosy onkologii* = Problems in Oncology 2010;56(1):36–42. (In Russ.)].
20. Чернышова А.Л., Ляпунов А.Ю., Коломиец Л.А. и др. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки. *Сибирский онкологический журнал* 2012;(3):28–33. [Chernyshova A.L.,

- Lyapunov A.Yu., Kolomiets L.A. et al. Identification of sentinel lymph nodes during surgical treatment for cervical cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2012;(3):28–33. (In Russ.).
21. Robova H. Review of neoadjuvant chemotherapy and trachelectomy: which cervical cancer patients would be suitable for neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery? *Current Oncol Rep* 2015;19(132):656–67.
22. Willows K., Lennox G., Covens A. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecol Oncol Res Pract* 2016;3:9. DOI: 10.1186/s40661-016-0030-9.
23. Chernyshova A., Kolomiets L., Chekalkin T. et al. Fertility-sparing surgery using knitted tini mesh implants and sentinel lymph nodes: a 10-year experience. *J Invest Surg*. DOI: 10.1080/08941939.2020.1745965.
24. Laengsri V., Kerdpin U., Plabplueng C. et al. Маркеры рака шейки матки: эпигенетика и микроРНК. *Лаборатория Мед* 2018;(49):97–111. DOI: 10.1093/labmed/lmx080.
25. Wong W.L., Su X., Li X. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(2):e106–16. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
26. Choi Y.J., Moskowitz J.M., Myung S.K. et al. Cellular phone use and risk of tumors: systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:8079.
27. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395(10224):565–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
28. Airik R., Schueler M., Airik M. et al. SDCCAG8 interacts with RAB effector proteins RABEP2 and ERC1 and is required for hedgehog signaling. *PLoS One* 2016;11(5):e0156081–e0156081. DOI: 10.1371/journal.pone.0156081.
29. Ye S., Song W., Xu X. et al. IGF2BP2 promotes colorectal cancer cell proliferation and survival through interfering with RAF-1 degradation by miR-195. *FEBS Lett* 2016;590(11):1641–50. DOI: 10.1002/1873-3468.12205.
30. Gouazé-Andersson V., Ghérardi M.-J., Lemarié A. et al. FGFR1/FOXO1 pathway: a key regulator of glioblastoma stem cells radioresistance and a prognosis biomarker. *Oncotarget* 2018;9(60):31637–49. DOI: 10.18632/oncotarget.25827.

**Вклад авторов**

А.Л. Чернышова: написание и оформление статьи;  
Ю.М. Трушук, О.В. Шпилева: набор материала, работа с литературой;  
И.В. Ларионова: обработка материала, анализ литературы;  
Л.А. Коломиец, Ж.А. Старцева, С.Э. Красильников: концепция и оформление статьи;  
В.И. Чернов, В.А. Антипов: анализ литературы;  
Е.С. Марченко, Т.Л. Чекалкин, Е.В. Денисов: концепция статьи, анализ литературы.

**Authors' contributions**

A.L. Chernyshova: writing and formatting the article;  
Yu.M. Truschuk, O.V. Shpileva: a set of materials, work with literature;  
I.V. Larionova: processing of material, analysis of literature;  
L.A. Kolomiets, Zh.A. Startseva, S.E. Krasilnikov: concept and design of the article;  
V.I. Chernov, V.A. Antipov: analysis of literature;  
E.S. Marchenko, T.L. Chekalkin, E.V. Denisov: concept of the article, analysis of literature.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>  
Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>  
О.В. Шпилева / O.V. Shpileva: <https://orcid.org/0000-0003-0617-4688>  
Е.В. Денисов / E.V. Denisov: <https://orcid.org/0000-0003-2923-9755>  
И.В. Ларионова / I.V. Larionova: <https://orcid.org/0000-0001-5758-7330>  
Ж.А. Старцева / Zh.A. Startseva: <https://orcid.org/0000-0002-43457719>  
В.И. Чернов / V.I. Chernov: <https://orcid.org/0000-0002-5524-9546>  
Е.С. Марченко / E.S. Marchenko: <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>  
Т.Л. Чекалкин / T.L. Chekalkin: <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>  
В.А. Антипов / V.A. Antipov: <https://orcid.org/0000-0003-3522>  
С.Э. Красильников / S.E. Krasilnikov: <https://orcid.org/0000-0003-0687-0894>

**Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

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

**Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.**

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 25.06.2021. Принята к публикации: 15.07.2021.

Article submitted: 25.06.2021. Accepted for publication: 15.07.2021.



## Благодарность за огромный труд. К 80-летнему юбилею онколога Владимира Федоровича СЕМИГЛАЗОВА

**Thanks for the great work. To the 80<sup>th</sup> anniversary  
of the oncologist Vladimir Fedorovich SEMIGLAZOV**

16 сентября отмечает свой юбилей замечательный человек, высокопрофессиональный онколог Владимир Федорович Семиглазов. Исполняется 80 лет врачу с большой буквы, которому во многом обязаны здоровьем и жизнью тысячи людей.

Владимир Федорович родился 16 сентября 1941 г. в Уржумском районе Кировской области. В 1965 г. с отличием окончил 1-й Ленинградский медицинский институт им. академика И.П. Павлова. С 1965 по 1967 г. проходил ординатуру в Научно-исследовательском институте (НИИ) онкологии им. Н.Н. Петрова, в 1967–1970 гг. – аспирантуру.

Владимир Федорович – ученик выдающегося клинициста-онколога, члена-корреспондента АМН СССР Семена Абрамовича Холдина, ближайшего соратника академика Николая Николаевича Петрова, основоположника отечественной онкологии. С 1978 г. Владимир Федорович – старший научный сотрудник, с 1980 – руководитель 1-го хирургического отделения.

В 1980 г. он защитил докторскую диссертацию по теме «Клинико-патогенетические формы рака молочной железы».

В 1987 г. Владимиру Федоровичу присвоено звание профессора. В 2000 г. он был избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук по специальности «онкохирургия», в 2005 г. – членом-корреспондентом Российской академии наук.

С 1984 по 1989 г. Владимир Федорович – заместитель директора по научной работе.

В 1989 г. Владимир Федорович Семиглазов назначен руководителем хирургического отдела НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. За время руководства В.Ф. Семиглазовым отдел разработал и внедрил в клиническую практику широкий арсенал современных методов хирургического лечения злокачественных новообразований. Особое значение приобрели разработанные хирургами Института принципы органосохраняющих и сберегательных вмешательств. В эти годы под руководством Владимира Федоровича разработана методология неoadъювантной химиотерапии с целью снижения стадии заболевания и безопасного проведения органосохраняющего лечения рака молочной железы. Это одно из первых в мире исследований.

С 2005 по 2009 г. Владимир Федорович – генеральный директор НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. В эти годы после длительного перерыва в Институте возобновилось проведение ежегодных конференций «Актуальные проблемы экспериментальной онкологии» – «Петровские чтения». В 2004 г. в Санкт-Петербурге впервые прошла международная онкомамологическая конференция «Белые ночи», которая с 2015 г. приобрела формат мультисциплинарной онкологической

конференции. В качестве участников международного онкологического форума «Белые ночи» в 2020 г. зарегистрировалось более 6200 специалистов.

Основными достижениями научных исследований Владимира Федоровича являются обоснование патогенетических биологических подтипов рака молочной железы (1970–1980 гг.) для планирования системного лечения (химиогормонотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии), разработка и совершенствование методов органосохраняющего лечения больных злокачественными новообразованиями молочной железы, разработка методики биопсии сигнальных лимфатических узлов.

В.Ф. Семиглазов – автор 2 научных открытий: «Закономерность образования патогенетических форм рака молочной железы в зависимости от патологических изменений организма человека» (1988 г.) и «Закономерность уменьшения 5'-дигидротестостерона и 17'-эстрадиола у мужчин с частичным возрастным андрогенным дефицитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы при изменении уровня тестостерона в плазме крови».

По заданию онкологического отдела Всемирной организации

здравоохранения возглавляемый В.Ф. Семиглазовым коллектив провел многолетнее рандомизированное исследование (1985–2005 гг.), включавшее обследование 120 тыс. женщин. В исследовании была дана оценка наиболее эффективным методам скрининга, снижающим смертность от рака молочной железы, а также доказана неэффективность самообследования в качестве единственного метода раннего выявления рака молочной железы.

Владимир Федорович доказал целесообразность применения неоадъювантной терапии – предоперационной системной химиотерапии, гормонотерапии и таргетной терапии, уменьшающей стадию опухоли и, таким образом, переводящей неоперабельные формы рака в операбельные. Была разработана модель проведения клинических исследований любых лекарственных препаратов для неоадъювантного лечения опухолей молочной железы, позволяющая проводить их на небольших группах пациентов – до 300 человек, существенно сократив сроки исследований – до 4 мес. Таким образом, значительно уменьшаются сроки разработки современных эффективных лекарств.

Под руководством В.Ф. Семиглазова впервые в мире разработана методика неоадъювантной гормонотерапии рака молочной железы – эффективной и нетоксичной методики лечения пациенток в постменопаузе. Это исследование, результаты которого были доложены на ASCO

в 2003 г. и опубликованы в журнале Cancer (2007 г.), до сих пор цитируется на крупнейших международных конференциях (San-Gallen, ESMO, ASCO).

Результаты исследований докладывались на международных конгрессах в Париже, Монреале, Сан-Франциско, Нью-Орлеане, Осло, Барселоне, Риме, Вене, Варшаве, Вильнюсе.

Владимир Федорович Семиглазов создал школу онкологов. Под его руководством подготовлено более 80 докторов и кандидатов медицинских наук, работающих в Российской Федерации и за рубежом. Он – автор более 500 научных работ, в том числе национальных рекомендаций, 20 монографий, а также учебно-методических пособий.

Владимир Федорович Семиглазов – председатель Научного общества онкологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, а с 2013 г. избран президентом Российского общества онкомаммологов – сообщества, объединяющего усилия всех специалистов России, занимающихся профилактикой, диагностикой и лечением опухолей молочной железы, а также продвижением достижений современной онкологии в клиническую практику.

В.Ф. Семиглазов является экспертом международной панели St. Gallen, членом правления Европейского общества хирургической онкологии (ESSO), членом международного комитета Оксфордского

университета по разработке новых методов лечения рака молочной железы, координатором Оксфорда по программе ATLAS (2000–2017 гг.). В 2007 г. Владимир Федорович удостоен золотой медали Оксфордского университета «За выдающийся вклад в разработку неоадъювантного лечения опухолей». Его труды опубликованы не только в отечественных журналах, но и в крупнейших зарубежных изданиях: Lancet, Cancer, Cancer Strategy, Journal of Clinical Oncology, Annals of Oncology.

Владимир Федорович – редактор, член редколлегии журналов «Вопросы онкологии», «Клинический вестник РАН», The Breast, European Journal Of Epidemiology, International Journal of Surgery, Breast Cancer Management, главный редактор журнала «Опухоли женской репродуктивной системы».

В 2003 г. указом Президента России В.Ф. Семиглазову присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». В 2015 г. Владимир Федорович указом Президента награжден орденом Почета, а в 2016 г. – медалью имени профессора Н.Н. Петрова за выдающийся вклад в развитие онкологии.

Владимир Федорович Семиглазов – заслуженный деятель науки, отличник здравоохранения Российской Федерации, профессор, член-корреспондент Российской академии наук – весь свой большой опыт исследований в современной онкологии щедро передает своим ученикам и соратникам.

**Коллектив журнала «Опухоли женской репродуктивной системы» поздравляет Вас с Днем рождения! Примите самые теплые поздравления с Вашим ярким юбилеем!**

**Здоровья Вам и Вашим близким, любви, поддержки и взаимопонимания, стабильности мира вокруг и внутри Вас, бодрости духа, возможности оставаться самим собой и сохранять верность выбранным ценностям, привязанностям, призванию! Пусть задуманное превращается в реальность, и чтобы в жизни все складывалось наилучшим образом!**

**Всего самого доброго!**

## Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Опухоли женской репродуктивной системы» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

### 1. Общие правила

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: <https://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: [http://elibrary.ru/projects/science\\_index/author\\_tutorial.asp](http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp)),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

### 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»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- 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 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 подрисуночными 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 подрисуночной 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](mailto:redactor@abvpress.ru) с обязательным указанием названия журнала.

**Полная версия требований представлена на сайте журнала.**