

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Результаты одномоментных
двухэтапных реконструктивных
операций у молодых больных
раком молочной железы*

*Отдаленные результаты
применения онкопластических
резекций молочной железы
с замещением дефекта
перемещенными локальными
перфорантными лоскутами*

*Новые возможности в лечении
больных с прогрессирующим
или рецидивами рака тела
матки*

*Эпидемиологическое
неблагополучие по COVID-19
и ухудшение программ скрининга
рака шейки матки*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

1

2022/том 18

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.

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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 .

1
ТОМ 18
'22

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
www.abvpress.ru

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

Редактор А.В. Лукина
Корректор Н.А. Виленкина
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.И. Беликова, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных*

*технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-36991 от 21 июля 2009 г.*

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

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Опухоли женской репродуктивной
системы. 2022. Том 18. № 1. 1–112.
Отправлено в печать 00.04.2022
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42166.
Отпечатано в типографии
«Мэйл Текнолоджи». 105082,
Москва, Переведеновский
пер., 13 стр. 16.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
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

Зикирходжаев 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 онкологического 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)

Семглазова 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 радиохирургии 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 радиохирургии 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 Генриковна, 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., 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

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

1 VOL.18
'22

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
www.abvpress.ru

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

Editor A.V. Lukina
Proofreader N.A. Vilenkina
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.I. Belikova, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information Technologies,*

*and Mass Media (PI No. FS 77-36991
dated 21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy".
The editorial board is not responsible
for advertising content.**

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

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy. 2022.
Volume 18. No. 1. 1–112.
Submitted: 00.04.2022.
© PH "ABV-Press", 2022
Pressa Rossii catalogue index:
42166
Printed at the Mail Technology Ltd
105082, Moscow, Perevedenovsky
lane, 13 building 16.
3,000 copies. Free distribution.
www.ojrs.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

MAMMOLOGY

EDITOR-IN-CHIEF

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 (EAFO), 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

А.Х. Исмаилов, В.Е. Карасев

Результаты одномоментных двухэтапных реконструктивных операций у молодых женщин с раком молочной железы 14

Ю.С. Шатова, Н.А. Максимова, Л.Н. Ващенко, Н.А. Шевченко, Е.Н. Черникова

Отдаленные результаты применения онкопластических резекций молочной железы с замещением дефекта перемещенными локальными перфорантными лоскутами 20

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Д.Н. Стрункин, В.В. Конончук, Л.Ф. Гуляева, С.С. Богачев, А.С. Проскурина

Современные аспекты систематики, диагностики и лечения рака молочной железы 25

Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова, П.И. Лепэдату, Е.А. Гудилина, Е.В. Ковалева, И.В. Колядина

Современный взгляд на вопросы дифференциальной ультразвуковой диагностики гиперэхогенных доброкачественных образований молочных желез 40

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.В. Киселева, С.А. Иванов, М.Н. Лунькова, И.А. Жарикова, М.С. Денисов, Е.В. Литвякова

Рак молочной железы у мужчин. Клинический пример 48

А.И. Стукань, А.Ю. Горяинова, С.В. Шаров, О.А. Гончарова, З.К. Хачмамук, В.В. Дуров

Причины резистентности к PARP-ингибированию и возможности ее преодоления. Клинический случай агрессивного течения BRCA-ассоциированного рака молочной железы. 54

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Л.Д. Жуйкова, О.А. Ананина, Л.В. Пикалова, Г.А. Кононова, А.А. Каличкин

Влияние COVID-19 на эпидемиологическую ситуацию с раком шейки матки в Иркутской области и г. Иркутске (2010–2020 гг.) 66

М.С. Кацуба, Р.Ш. Хасанов, Т.И. Маджидов, Г.З. Муратова, Г.А. Усманова, А.Ф. Ахметзянова, А. Рахимбекова, В.В. Терентьева, Г.Р. Фахрутдинова

Новый алгоритм для оценки риска рака яичников у пременопаузальных женщин с объемными образованиями малого таза 76

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

К.Ю. Морхов, Ю.М. Крейнина, И.А. Покатаев, В.М. Нечушкина

Междисциплинарный подход к ведению пациенток при прогрессировании рака тела матки 87

М.Ю. Лещева, Е.Ф. Астапенко, Н.В. Габбасова

Актуальные аспекты этиологии и профилактики рака шейки матки 97

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Г. Кедрова, С.Э. Красильников, А.И. Беришвили, Е.А. Звездкина

Клинический опыт расширения возможностей терапии больных раком тела матки при прогрессировании 103

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 111

CONTENTS

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

A.Kh. Ismagilov, V.E. Karasev

Results of single-stage two-stage reconstructive surgeries in young women with breast cancer 14

Iu.S. Shatova, N.A. Maksimova, L.N. Vashchenko, N.A. Shevchenko, E.N. Chernikova

Long-term outcomes of oncoplastic breast resection with local perforator flaps 20

REVIEWS

D.N. Strunkin, V.V. Kononchuk, L.F. Gulyaeva, S.S. Bogachev, A.S. Proskurina

Current aspects of systematics, diagnosis and treatment of breast cancer 25

T.Yu. Danzanova, G.T. Sinyukova, P.I. Lepedatu, E.A. Gudilina, E.V. Kovaleva, I.V. Kolyadina

A modern view at the differential ultrasound diagnosis of hyperechoic benign tumors of the breast. 40

CLINICAL CASE

M.V. Kiseleva, S.A. Ivanov, M.N. Lunkova, I.A. Zharikova, M.S. Denisov, E.V. Litvyakova

Breast cancer in men. A case report 48

A.I. Stukan, A.Yu. Goryainova, S.V. Sharov, O.A. Goncharova, Z.K. Khachmamuk, V.V. Durov

Causes of resistance to PARP inhibitors and ways to overcome it. Case report of aggressive *BRCA*-related breast cancer 54

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

L.D. Zhuykova, O.A. Ananina, L.V. Pikalova, G.A. Kononova, A.A. Kalichkin

Impact of COVID-19 on the epidemiological situation of cervical cancer in Irkutsk region and Irkutsk city (2010–2020) 66

M.S. Katsyuba, R.Sh. Khasanov, T.I. Madzhidov, G.Z. Muratova, G.A. Usmanova,

A.F. Akhmetzyanova, A. Rakhimbekova, V.V. Terentyeva, G.R. Fakhrutdinova

A new algorithm to assess the risk of malignancy in premenopausal patients with pelvic mass . . 76

REVIEWS

K.Yu. Morkhov, Yu.M. Kreinina, I.A. Pokataev, V.M. Nechushkina

Interdisciplinary approach to the management of patients with uterine cancer progression . . . 87

M.Yu. Leshcheva, E.F. Astapenko, N.V. Gabbasova

Topical aspects of etiology and prevention of cervical cancer 97

CLINICAL CASE

A.G. Kedrova, S.E. Krasilnikov, A.I. Berishvili, E.A. Zvezdkina

Expanding therapeutic opportunities for progressive uterine cancer: clinical experience 103

INFORMATION FOR AUTHORS 111

Результаты одномоментных двухэтапных реконструктивных операций у молодых женщин с раком молочной железы

А.Х. Исмагилов^{1, 2}, В.Е. Карасев^{3, 4}

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Муштаря, 11;

²кафедра хирургических болезней постдипломного образования Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета; Россия, 420012 Казань, ул. Карла Маркса, 76;

³кафедра онкологии с курсом лучевой терапии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 644099 Омск, ул. Ленина, 12;

⁴БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1

Контакты: Артур Халитович Исмагилов ismagilov17@mail.ru

Лидирующие позиции среди онкологических заболеваний у женщин занимает рак молочной железы. В работе проанализированы результаты оперативного лечения 274 женщин в возрасте от 18 до 40 лет с различными стадиями злокачественного новообразования молочной железы, которым проведена только радикальная мастэктомия ($n = 141$, группа I) либо радикальная мастэктомия с одномоментной двухэтапной маммопластикой ($n = 133$, группа II). Группу сравнения ($n = 40$, группа III) составили здоровые женщины после реконструкции молочных желез по эстетическим показаниям. При выполнении мастэктомии с последующей одномоментной реконструкцией в 68,4 % случаев достигнут отличный результат, в 26,6 % — хороший, в 4,5 % — удовлетворительный, в 1,5 % — неудовлетворительный. У женщин группы I рецидивы заболевания развивались на 57,8 % чаще, а метастазирование — в 1,9 раза чаще, чем у пациенток группы II. Установлено, что одномоментная реконструкция молочной железы оказывает благоприятное влияние на психоэмоциональное состояние женщин, страдающих раком молочной железы, не увеличивая при этом риск развития рецидива заболевания. Применение двухэтапной техники восстановления молочной железы с использованием тканевых экспандеров в большинстве случаев позволяет добиться отличных косметических результатов.

Ключевые слова: рак молочной железы, мастэктомия, реконструктивные операции

Для цитирования: Исмагилов А.Х., Карасев В.Е. Результаты одномоментных двухэтапных реконструктивных операций у молодых женщин с раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):14–19. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-14-19.

Results of single-stage two-stage reconstructive surgeries in young women with breast cancer

A. Kh. Ismagilov^{1, 2}, V. E. Karasev^{3, 4}

¹Kazan State Medical Academy, a branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 11 Mushtari St., Kazan 420012, Russia;

²Department of Surgical Diseases, Faculty of Postgraduate Education, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; 76 Karla Marksa St., Kazan 420012, Russia;

³Department of Oncology with a Course of Radiation Therapy, Omsk State Medical University; 12 Lenina St., Omsk 644099, Russia;

⁴Clinical Oncology Dispensary; 9/1 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia

Contacts: Artur Khalitovich Ismagilov ismagilov17@mail.ru

The leading position among cancer in women is breast cancer. The work analyzed the results of surgical treatment of 274 women aged 18 to 40 years with various stages of breast malignancy who underwent only a radical mastectomy ($n = 141$, group I), or a radical mastectomy with a single two-stage mammaplasty ($n = 133$, group II). The comparison group ($n = 40$, group III) was composed of healthy women after breast reconstruction based on aesthetic indications. When performing a mastectomy

with subsequent one-time reconstruction, 68.4 % of cases achieved an excellent result, in 26.6 % of cases – good, in 4.5 % of cases – satisfactory, in 1.5 % – unsatisfactory. In women of group I, relapses of the disease developed 57.8 % more often, and metastasis – 1.9 times often, than in patients of group II. It was established that one-time reconstruction of the breast has a beneficial effect on the psycho-emotional state of women suffering from breast cancer, without increasing the risk of developing a relapse of the disease. The application of a two-stage technique of breast repair using tissue expanders in most cases allows achieving excellent cosmetic results.

Key words: breast cancer, mastectomy, reconstructive surgery

For citation: Ismagilov A. Kh., Karasev V. E. Results of single-stage two-stage reconstructive surgeries in young women with breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(1):14–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-14-19.

Введение

Несмотря на большой прогресс в диагностике и лечении злокачественных заболеваний, смертность населения от них остается высокой. Во всем мире одним из перспективных направлений служит разработка и совершенствование методов борьбы с онкологическими заболеваниями [1]. Наиболее актуальной проблемой современной онкологии является рак молочной железы (РМЖ), занимающий лидирующие позиции среди онкологических заболеваний у женщин [2, 3]. В Российской Федерации наблюдается тенденция к росту распространенности, а также омоложение данной онкопатологии [1, 4]. Благодаря совершенствованию методов диагностики и лечения РМЖ существенно увеличилась доля выявления заболевания на ранних стадиях и снизилась летальность от данной патологии [3, 5, 6]. Так, по данным зарубежных авторов, 5-летняя выживаемость пациенток с ранними стадиями злокачественной опухоли молочной железы составляет >93 % [7]. Однако перед специалистами стали возникать новые задачи, среди которых наиболее актуальной является качество жизни пациенток, перенесших хирургическое лечение по поводу РМЖ [1].

Комплексное лечение РМЖ включает хирургическое вмешательство, которое является ключевым методом, а также гормоно-, химиотерапию и лучевую терапию. Объем оперативного лечения определяется в каждом случае индивидуально и варьирует от резекции до радикальной мастэктомии [8]. В большинстве случаев целесообразно проведение радикальной мастэктомии, при которой улучшается прогноз на выживаемость [9]. Между тем, мастэктомия неизбежно является сильнейшим психотравмирующим фактором и оказывает негативное влияние на качество жизни, снижая его. Начиная с 70-х годов прошлого века операции по восстановлению утраченной молочной железы стали активно применяться в онкохирургической практике [10]. В настоящее время реконструктивные операции становятся неотъемлемым компонентом в комплексе лечебных и реабилитационных мероприятий пациенток с онкопатологией молочной железы для профилактики психических расстройств, обусловленных утратой органа [3, 5, 11]. Реконструктивные

операции проводятся одномоментно либо отсроченно. С целью реконструкции молочной железы широко применяют имплантаты, тканевые экспандеры, а также аутологичные ткани [9, 12].

Материалы и методы

Нами проанализированы результаты оперативного лечения 274 женщин в Клиническом онкологическом диспансере г. Омска, у которых был диагностирован РМЖ различной стадии (от I до IIIA). Все пациентки были трудоспособного возраста в диапазоне от 18 до 40 лет. Согласно плану лечения пациентки были разделены на 2 группы: в группе I ($n = 141$) выполняли радикальную мастэктомию, в группе II ($n = 133$) – радикальную мастэктомию в сочетании с одномоментной двухэтапной реконструкцией молочных желез. Средний возраст пациенток группы I составлял $34,6 \pm 4,7$ года, группы II – $29,8 \pm 7,2$ года. Распределение пациенток I и II групп по стадиям РМЖ представлено в таблице, статистически значимых отличий не выявлено. Группу III ($n = 40$) составили здоровые женщины, перенесшие аугментационную маммопластику.

Распределение пациенток в группах по стадиям рака молочной железы, n (%)

Distribution of patients by their stages of breast cancer, n (%)

Группа Group	Стадия рака молочной железы Stage of breast cancer			
	I	IIA	IIB	IIIA
I ($n = 141$) Мастэктомия Mastectomy	43 (30,5)	35 (24,8)	34 (24,1)	29 (20,6)
II ($n = 133$) Мастэктомия + одномоментная пластика Mastectomy + simultaneous reconstruction	41 (30,8)	32 (24,1)	30 (22,5)	30 (22,5)

В исследование включали пациенток, удовлетворявших следующим условиям: наличие инфильтрирующего протокового РМЖ (люминального типа А)

от I до IIIA стадии; одностороннее поражение молочной железы; возраст от 18 до 40 лет; добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исключались из исследования пациентки до 18 и после 40 лет, имеющие метастазы, полиморфизм гена *BRCA*; некомпенсированную сопутствующую терапевтическую, гинекологическую и/или хирургическую патологию, а также признаки острых заболеваний, обострения и/или декомпенсации хронических и/или воспалительных заболеваний; имеющие факторы, влияющие на гормональный фон (прием/смена гормональных препаратов, беременность, аборт, операции на органах эндокринной системы, другие оперативные вмешательства, стресс); отказавшиеся от участия в исследовании или участвующие в другом исследовании.

Одномоментную реконструкцию молочной железы осуществляли сразу после проведения мастэктомии в 2 этапа с первичной дермотензией экспандером с последующей заменой на имплантат. На 1-м этапе после проведения мастэктомии в сформированный из большой грудной мышцы карман помещался тканевый экспандер, который в дальнейшем постепенно наполнялся физиологическим раствором до достижения размеров контралатеральной молочной железы. На 2-м этапе тканевый экспандер удалялся и замещался силиконовым имплантатом. С целью достижения оптимального эстетического результата при проведении реконструктивных операций особое внимание уделяли восстановлению инфрамаммарной складки. Формирование инфрамаммарной складки осуществляли методом, предложенным А.Х. Исмаиловым и соавт. [13, 14].

При проведении реконструктивных операций применяли текстурированные экспандер-эндопротезы, текстурированные имплантаты и имплантаты с полиуретановым покрытием.

Все женщины, включенные в исследование, получали комплексное лечение в соответствии со стадией онкопатологии.

С целью изучения удовлетворенности результатами хирургического лечения проводили анкетирование пациенток. Для выявления степени и оценки интенсивности эмоциональной напряженности использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Для статистической обработки полученных данных использовали методы параметрической статистики и корреляционного анализа (определение коэффициента Гамма (G)) в программе Statistica 10.0 на базе Windows (Excel 5.0). Вычисление коэффициента Гамма дает возможность оценить взаимосвязь качественных и количественных или 2 качественных признаков при наличии множества повторяющихся значений. Использовали следующую классификацию силы

корреляции и на основании значения коэффициента корреляции определяли силу взаимосвязи: $G \geq 0,75$ — сильная, $0,25 < G < 0,75$ — умеренная (средняя), $G \leq 0,25$ — слабая. Показатель эффективности лечения в отношении онкологической безопасности (развития рецидивов и метастазов) рассчитывали по формуле:

$$(n_1 - n_2)/N \times 100 \%,$$

где n_1 — число пациенток без рецидива/метастазов, n_2 — число пациенток с рецидивом/метастазами, N — общее число женщин в группе.

Результаты

Анализ психологического состояния женщин, у которых выявлена онкопатология молочной железы, показал высокий уровень тревоги на дооперационном этапе у пациенток обеих групп, при этом нами получена статистически значимая разница по данному показателю у женщин, которым предстояла мастэктомия, и у пациенток, оперативное вмешательство у которых включало реконструкцию молочной железы (в 2,1 раза, $p = 0,0027$) (рис. 1). При этом самый низкий уровень тревоги зафиксирован в группе III (в 4,6 раза по сравнению с группой I, $p = 0,00003$; и в 2,1 раза по сравнению с группой II, $p = 0,0007$).

Пятилетнее наблюдение показало постепенное снижение уровня тревоги во всех группах. Так, через 6 мес данный показатель в группе I снизился на 2,2 % ($p = 0,43$), в группе II — на 17,6 % ($p = 0,048$), в группе III — на 25 % ($p = 0,0081$), через 1 год — еще на 4,5 % ($p = 0,19$), 42,9 % ($p = 0,00002$) и 33,3 % ($p = 0,00011$)

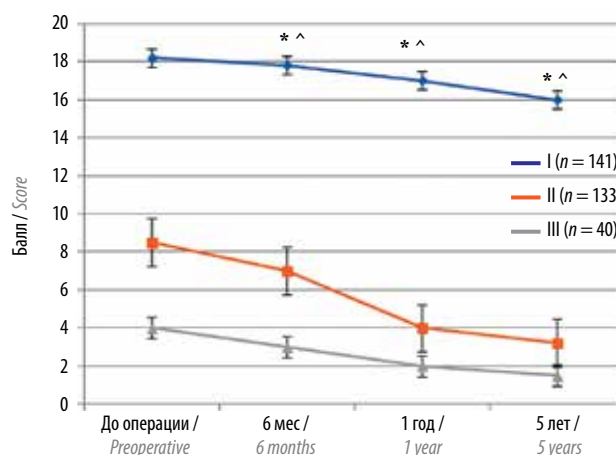


Рис. 1. Показатели тревоги согласно Госпитальной шкале тревоги и депрессии в зависимости от вида хирургического лечения. * — статистически значимые различия по сравнению с группой II, ^ — статистически значимые различия по сравнению с группой III ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента)

Fig. 1. Levels of anxiety (Hospital scale of anxiety and depression) depending on the type of surgery. * — significant differences compared to group II; ^ — significant differences compared to group III ($p < 0.05$, Student's t-test)

соответственно. Через 5 лет отмечалось снижение еще на 5,9 % ($p = 0,082$) в группе I, на 20 % ($p = 0,049$) в группе II и на 25 % ($p = 0,041$) в группе III.

Таким образом, за период 5-летнего наблюдения уровень тревоги снизился в группе I лишь на 12,1 % ($p = 0,074$), в то время как в группе II – на 62,4 % ($p = 0,00001$), а в группе III – на 62,5 % ($p = 0,00001$), что свидетельствует о сохраняющейся тревоге у пациенток с радикальной мастэктомией и выраженным визуальным дефектом. Установлена сильная корреляционная связь между видом хирургического вмешательства и уровнем тревоги ($G = 0,82$; $p = 0,003$).

Длительность пребывания в стационаре пациенток группы I составила $10,8 \pm 0,9$ дня, группы II – $10,4 \pm 1,03$ дня на 1-м этапе и $7,1 \pm 1,1$ дня на 2-м этапе, группы III – $5,1 \pm 1,4$ дня. Установлена корреляционная связь между видом оперативного вмешательства и продолжительностью госпитализации ($G = 0,77$; $p = 0,027$).

В группе женщин, перенесших мастэктомию с одномоментной реконструкцией молочных желез, в 68,4 % случаев (91 пациентка) результат оценен как отличный: были достигнуты хорошие косметические результаты, симметрия между оперированной и здоровой молочной железами. Хороший результат был получен у 34 (25,6 %) пациенток, у данной категории пациенток имелась незначительная асимметрия молочных желез, сосково-ареолярного комплекса. В 6 (4,5 %) случаях формирование грубых послеоперационных рубцов и наличие выраженной асимметрии явились причиной удовлетворительной оценки результатов хирургического вмешательства. В 2 (1,5 %) случаях зарегистрированы неудовлетворительные результаты, обусловленные выраженной деформацией

прооперированной молочной железы, наличием асимметрии со здоровым органом. В обоих случаях причиной неудовлетворительных результатов явилось развитие капсулярной контрактуры III степени, потребовавшей проведения капсулоэктомии и реимплантации.

По итогам 5-летнего наблюдения за пациентками, перенесшими мастэктомию в сочетании с одномоментной реконструкцией молочной железы или без нее, выявлено, что у женщин группы I рецидивы заболевания развивались на 57,8 % чаще (рис. 2), а метастазирование – в 1,9 раза (рис. 3) чаще, чем у пациенток группы II.

Установлена корреляционная связь средней степени между видом хирургического лечения и частотой рецидивов ($G = 0,59$; $p = 0,0063$), а также корреляционная связь высокой степени между частотой метастазирования и видом хирургического лечения ($G = 0,91$; $p = 0,0007$).

В группе I показатель эффективности лечения в отношении развития рецидивов заболевания составил 85,8 %, а в группе II – 91 %, что на 6 % выше по сравнению с группой I ($p = 0,09$). Показатель эффективности лечения в отношении развития метастазов в группе I составил 41,8 %, в группе II – 69,9 %, что на 61,7 % выше по сравнению с группой I ($p = 0,0004$). Таким образом, в группе с мастэктомией и одномоментной пластикой достигнуты более высокие показатели эффективности лечения.

Обсуждение

Несмотря на сходные исходы, оперативные вмешательства оказывают различное влияние на психосоциальное функционирование пациенток с онкопатологией

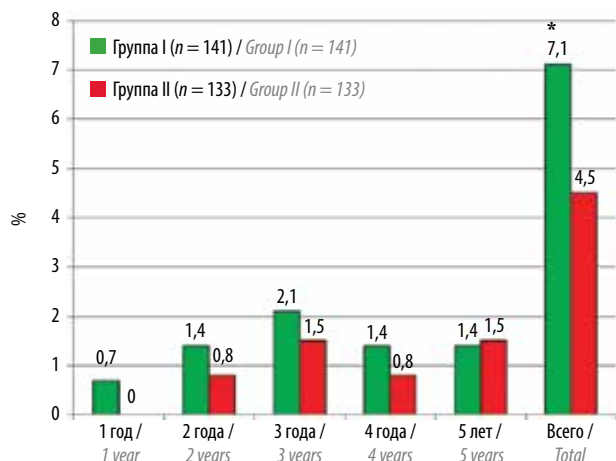


Рис. 2. Частота рецидивов в послеоперационном периоде в зависимости от типа хирургического вмешательства. * – наличие статистически значимых различий между группами, $p < 0,05$, двусторонний критерий Фишера

Fig. 2. Recurrence rate in the postoperative period depending on the type of surgery. * – significant differences between the groups; $p < 0,05$, two-sided Fisher's exact test

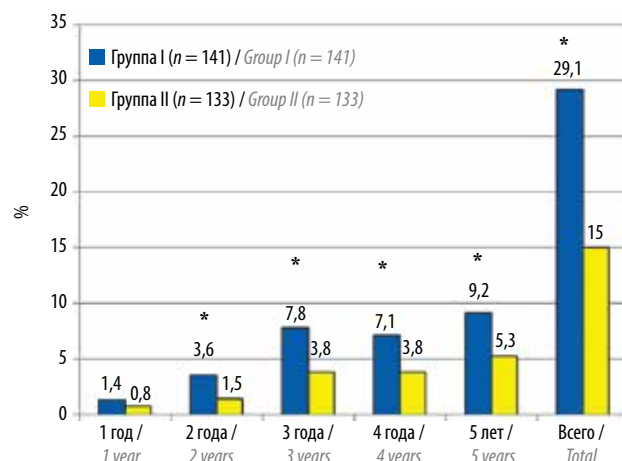


Рис. 3. Частота метастазирования в послеоперационном периоде в зависимости от типа оперативного лечения. * – наличие статистически значимых различий между группами, $p < 0,05$, критерий χ^2 и двусторонний критерий Фишера

Fig. 3. Incidence of metastasis in the postoperative period depending on the type of surgery. * – significant differences between the groups; $p < 0,05$, χ^2 test and two-sided Fisher's exact test

молочной железы [14–16]. Необходимость проведения реконструктивных операций диктуется негативным влиянием мастэктомии на качество жизни пациенток, что доказано множеством исследований [17, 18]. В настоящее время перед онкохирургами стоит сложная задача не только добиться полного удаления опухоли, но и восстановить утраченный орган с учетом индивидуальных особенностей женщины [5]. При этом вопрос онкологической безопасности реконструктивных операций после мастэктомии вызывает наибольшую обеспокоенность специалистов и требует тщательного изучения [19]. Метаанализ, проведенный X. Yang и соавт., доказывает, что выполнение одномоментных реконструктивных операций у пациенток с впервые выявленным раком РМЖ не оказывает неблагоприятного влияния на прогноз [20]. В своем исследовании С. Siotos и соавт. изучали взаимосвязь реконструктивных операций с рецидивированием РМЖ и 5-летней выживаемостью среди больных РМЖ. Авторы проанализировали данные 1517 женщин, перенесших мастэктомию. В данном исследовании пациентки, перенесшие мастэктомию с реконструктивным вмешательством, имели аналогичную частоту рецидивов по сравнению с пациентками, перенесшими только мастэктомию. По мнению авторов, реконструкция молочной железы не оказывает негативного влияния ни на общую выживаемость, ни на частоту рецидивов РМЖ [18]. В нашем исследовании частота

рецидива онкозаболевания у женщин, которым провели мастэктомию с одномоментной реконструкцией молочной железы, была ниже, чем у пациенток с мастэктомией.

Во всем мире наблюдается стремительное развитие онкопластической хирургии. За последние годы наметилась динамика увеличения одномоментных реконструкций [3]. Результаты нашего исследования и исследований других авторов демонстрируют, что одномоментная реконструкция молочной железы позволяет существенным образом снизить негативные последствия хирургического лечения РМЖ, уменьшить уровень тревоги и депрессии у пациенток [1]. Применение двухэтапной техники восстановления молочной железы с использованием тканевых экспандеров в большинстве случаев позволяет добиться отличных косметических результатов.

Выводы

Одномоментная реконструкция молочной железы как метод лечения оказывает благоприятное влияние на психоэмоциональное состояние женщин с онкопатологией молочной железы, не увеличивая при этом риск развития рецидива заболевания. Применение двухэтапной техники восстановления молочной железы с использованием тканевых экспандеров в большинстве случаев позволяет добиться отличных косметических результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ярема В.И., Фатиев О.Э., Степанянц Н.Г., Сафронова В.В. Ближайшие и отдаленные результаты хирургических вмешательств на молочной железе. Исследования и практика в медицине 2019;6(2):110–19. [Yarema V.I., Fatuev O.E., Stepanyants N.G., Safronova V.V. Short-term and long-term outcomes of breast surgeries. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research'n Practical Medicine Journal 2019;6(2):110–19. (In Russ.).]
2. Зикиряходжаев А.Д., Волченко А.А., Ермошенкова М.В., Сухотко А.С. Алгоритм выбора реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы. Поволжский онкологический вестник 2015;(3):38–44. [Zikiryakhodzhaev A.D., Volchenko A.A., Ermoshchenkova M.V., Sukhotko A.S. Algorithm for choosing reconstructive surgery in breast cancer patients. Povolzhskiy onkologicheskiy vestnik = Oncology Bulletin of the Volga Region 2015;(3):38–44. (In Russ.).]
3. Синяков А.Г., Ясков Н.М., Гольдман Ю.И., Царёв О.Н. Реконструкция молочной железы тканевыми экспандерами и эндопротезами при раке. Тюменский медицинский журнал 2010;(3–4):89. [Sinyakov A.G., Yaskov N.M., Goldman Yu.I., Tsarev O.N. Breast reconstruction with tissue expanders and implants in cancer patients. Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal 2010;(3–4):89. (In Russ.).]
4. Albornoz C.R., Matros E., Lee C.N. et al. Bilateral mastectomy versus breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: the role of breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 2015;135(6):1518–26. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001276.
5. Мехтиева Н.И. Современные тенденции в диагностике и лечении первично операбельного рака молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):24–34. [Mekhtieva N.I. Current trends in the diagnosis and treatment of primary operable breast cancer (literature review). Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2018;14(4):24–34. (In Russ.).]
6. Солодкий В.А., Шерстнева Т.В., Меских Е.В., Измайлов Т.Р. Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы в Российской Федерации и за рубежом (сравнительный анализ). Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2018;13(3):1327. [Solodkiy V.A., Sherstneva T.V., Meskikh E.V., Izmaylov T.R. Reconstructive surgeries for breast cancer patients in the Russian Federation and abroad (comparative analysis). Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = N.I. Pirogov Bulletin of the National Medical and Surgical Center 2018;13(3):1327. (In Russ.).]
7. Howes B.H.L., Watson D.I., Xu C. et al. Quality of life following total mastectomy with and without reconstruction versus breast-conserving surgery for breast cancer: a case-controlled cohort study. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2016;69(9):1184–91. DOI: 10.1016/j.bjps.2016.06.004.
8. Волченко А.А., Чиссов В.И., Зикиряходжаев А.Д. Выбор реконструктивно-пластических операций при комплексном лечении больных раком молочной железы. Онкология. Журнал

- им. П.А. Герцена 2014;(1):3–9. [Volchenko A.A., Chissov V.I., Zikiryakhodzhayev A.D. Choice of a reconstructive technique in comprehensive treatment of patients with breast cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena* = P.A. Herzen Journal of Oncology 2014;(1):3–9. (In Russ.)].
9. Иванов В.Г., Волох М.А., Федосов С.И. и др. Возможно ли усовершенствование органосохраняющих операций в хирургическом лечении рака молочной железы? Злокачественные опухоли 2015;4(15):28–34. [Ivanov V.G., Volokh M.A., Fedosov S.I. et al. Is it possible to improve organ-sparing surgeries in breast cancer patients? *Zlokachestvennye opukholi* = *Malignant Tumors* 2015;4(15):28–34. (In Russ.)].
10. Рожкова Н.И. Приоритет охраны женского здоровья в национальной программе развития онкологической службы. Медицинский алфавит 2018;29(366):6–9. [Rozhkova N.I. Priority of women's health protection in the national program for the development of cancer care. *Meditinskiy alfavit* = *Medical Alphabet* 2018;29(366):6–9. (In Russ.)].
11. Gschwantler-Kaulich D., Leser C., Salama M., Singer C.F. Direct-to-implant breast reconstruction: Higher complication rate vs cosmetic benefits. *Breast J* 2018;24(6):957–64.
12. Исмагилов А.Х., Хасанов Р.Ш., Камалетдинов И.Ф. Способ формирования инфрамаммарной складки при двух-этапной реконструкции молочной железы. Патент на изобретение RU 2567790 C1, 10.11.2015. Заявка № 2014145171/14 от 10.11.2014. [Ismagilov A.Kh., Khasanov R.Sh., Kamaletdinov I.F. Technique of the inframammary fold formation in two-stage breast reconstruction. Patent No. RU 2567790 C1, 10.11.2015. Application No. 2014145171/14 dated 10.11.2014. (In Russ.)].
13. Камалетдинов И.Ф., Исмагилов А.Х. Значение инфрамаммарной складки для реконструкции молочной железы и методы ее восстановления (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2015;11(4):39–45. [Kamaletdinov I.F., Ismagilov A.Kh. Role of the inframammary fold in breast reconstruction and methods of its repair (literature review). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = *Tumors of Female Reproductive System* 2015;11(4):39–45. (In Russ.)].
14. Chand N.D., Browne V., Paramanathan N. et al. Patient-reported outcomes are better after oncoplastic breast conservation than after mastectomy and autologous reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017;5(7):1419. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001419.
15. Lembrouck C. Current situation of breast reconstruction after breast cancer in Reunion Island. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2019;47(3):297–304.
16. Jagi R., Li Y., Morrow M. et al. Patient-reported quality of life and satisfaction with cosmetic outcomes after breast conservation and mastectomy with and without reconstruction: results of a survey of breast cancer survivors. *Ann Surg* 2015;261(6):1198–206. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000908.
17. Retrouvey H., Kerrebijn I., Metcalfe K.A. et al. Psychosocial functioning in women with early breast cancer treated with breast surgery with or without immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2019;26(8):2444–51.
18. Siotos C., Naska A., Bello R.J. et al. Survival and Disease Recurrence Rates among Breast Cancer Patients following Mastectomy with or without Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2019;144(2):169–77.
19. Carter S.A., Lyons G.R., Kuerer H.M. et al. Operative and oncologic outcomes in 9861 patients with operable breast cancer: single institution analysis of breast conservation with oncoplastic reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2016;23(10):3190–8.
20. Yang X., Zhu C., Gu Y. The prognosis of breast cancer patients after mastectomy and immediate breast reconstruction: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(5). DOI: 10.1371/journal.pone.0125655.

Вклад авторов

А.Х. Исмагилов, В.Е. Карасев: разработка дизайна исследования, лечение и анкетирование пациенток, статистическая обработка данных, подбор литературы по теме исследования, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.Kh. Ismagilov, V.E. Karasev: developing the study design, treating patients, performing data collection and analysis, reviewing literature, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Е. Карасев / V.E. Karasev: <https://orcid.org/0000-0002-6134-8719>

А.Х. Исмагилов / A.Kh. Ismagilov: <https://orcid.org/0000-0003-4205-6507>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 58 от 14.11.2013). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Omsk State Medical University (No. 58 dated 14.11.2013). All patients signed written informed consent to participate in the study and publish their data.

Статья поступила: 18.01.2022. Принята к публикации: 28.02.2022.

Article submitted: 18.01.2022. Accepted for publication: 28.02.2022.

Отдаленные результаты применения онкопластических резекций молочной железы с замещением дефекта перемещенными локальными перфорантными лоскутами

Ю.С. Шатова, Н.А. Максимова, Л.Н. Ващенко, Н.А. Шевченко, Е.Н. Черникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037
Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Юлиана Сергеевна Шатова shat5@rambler.ru

Введение. Онкопластические резекции с замещением дефекта перемещенными перфорантными лоскутами являются относительно распространенными операциями, но данные литературы носят разрозненный характер, особенно в аспекте отдаленных результатов.

Цель исследования – оценить непосредственные и отдаленные результаты применения онкопластических резекций молочной железы с замещением дефекта перемещенными локальными перфорантными лоскутами.

Материалы и методы. В исследование вошли 62 пациентки, которым этапом комплексного лечения по поводу рака молочной железы была выполнена онкопластическая резекция с замещением дефекта молочной железы вариантом перемещенного перфорантного локального лоскута (LICAP – 40,3 %, LTAP – 19,4 %, AICAP – 27,4 %, MICAP – 12,9 %). Оценка отдаленных результатов – как онкологических, так и функционально-эстетических – проводилась у пациенток со сроком наблюдения более года ($n = 57$). Средний срок наблюдения – 26,5 (14–38) мес.

Результаты. Серома в области удаленной первичной опухоли – 8,1 % случаев, недостаточность кровоснабжения лоскута, приведшая к очаговому липофиброзу/липонекрозу, – 3,2 %, положительный край резекции – 3,2 %, занижение субмаммарной складки – 11,3 %, локорегионарный рецидив – 0 %, генерализация процесса – 3,5 % случаев. Функционально-эстетический результат отличный и хороший – 100 % по оценке пациенток и 91,3 % по критериям программы BCCT.core 3.0.

Ключевые слова: рак молочной железы, онкопластические резекции, перемещенный перфорантный лоскут

Для цитирования: Шатова Ю.С., Максимова Н.А., Ващенко Л.Н. и др. Отдаленные результаты применения онкопластических резекций молочной железы с замещением дефекта перемещенными локальными перфорантными лоскутами. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):20–4. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-20-24.

Long-term outcomes of oncoplastic breast resection with local perforator flaps

Iu.S. Shatova, N.A. Maksimova, L.N. Vashchenko, N.A. Shevchenko, E.N. Chernikova

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14-ya liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Iuliana Sergeevna Shatova shat5@rambler.ru

Background. Oncoplastic breast resections with perforator flaps are relatively common now; however, many studies demonstrate contradictory results, especially in terms of long-term outcomes.

Objective: to assess short-term and long-term outcomes of oncoplastic breast resection with defect repair using perforator flaps.

Materials and methods. This study included 62 breast cancer patients who underwent oncoplastic breast resection with defect repair using local perforator flaps, including lateral intercostal artery perforator (LICAP) flaps (40.3 %), lateral thoracic artery perforator (LTAP) (19.4 %), anterior intercostal artery perforator (AICAP) (27.4 %), and medial intercostal artery perforator (MICAP) (12.9 %) flaps. The assessment of oncological, functional, and aesthetic outcomes was performed in patients who were followed-up for at least a year ($n = 57$). Mean follow-up time was 26.5 months (range: 14–38 months).

Results. The following complications were registered among the patients studied: seroma in the area of excised primary tumor (8.1 %), insufficient blood supply of the flap that caused focal lipofibrosis/liponecrosis (3.2 %), positive resection margin (3.2 %), low position of the submammary fold (11.3 %), locoregional recurrence (0 %), generalized process (3.5 %). All women evaluated their functional and aesthetic result as good or excellent. According to BCCT.core 3.0, 91.3 % of patients achieved good and excellent results.

Key words: breast cancer, oncoplastic resection, perforator flap

For citation: Shatova Iu.S., Maksimova N.A., Vashchenko L.N. et al. Long-term outcomes of oncoplastic breast resection with local perforator flaps. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(1):20–4. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-20-24.

Введение

Онкопластические резекции молочной железы завоевывают все большую популярность как среди хирургов, так и среди пациентов. И это объяснимо: данные методики позволяют достигнуть хорошего и отличного эстетического результата без ущерба для онкологической безопасности. Востребованность той или иной методики обусловлена не в последнюю очередь соотношением размера опухоли и молочной железы. При неблагоприятном соотношении зачастую единственной альтернативой мастэктомии являются онкопластические техники “volume replacement”. А в последние годы все чаще и чаще предпочтение отдается именно перфорантным лоскутам, учитывая их функционально-щадящий характер. И хотя история применения локальных перемещенных перфорантных лоскутов для частичной реконструкции молочной железы насчитывает уже более 15 лет [1], данные литературы носят достаточно разрозненный характер [2–4]. Несмотря на это, собственный опыт и опыт коллег показал, что онкопластические резекции с замещением дефекта перемещенными перфорантными лоскутами являются отличной опцией [5]. Опубликованные в 2020 г. данные многоцентрового исследования, проведенного в Великобритании [6], убедительно продемонстрировали низкую частоту осложнений и хорошие непосредственные и ближайшие результаты подобной техники. Однако в литературе, в том числе и в вышеупомянутом источнике, крайне мало данных об отдаленных результатах. И если сомнений относительно онкологической безопасности нет, что подтверждено многочисленными исследованиями и мировым опытом [7, 8], то отдаленные эстетико-функциональные результаты подобных вмешательств, на наш взгляд, нуждаются в изучении и оценке. Фактически на сегодняшний день можно сослаться только на единственное исследование [9], которое сообщает о высокой степени удовлетворенности пациентов эстетическими результатами (80 % отличного и хорошего результата).

Цель исследования — оценить непосредственные и отдаленные результаты применения онкопластических резекций молочной железы с замещением дефекта перемещенными локальными перфорантными лоскутами.

Материалы и методы

В исследование вошли 62 пациентки, которым этапом комплексного лечения по поводу рака молочной железы была выполнена онкопластическая резекция с замещением дефекта молочной железы тем или иным вариантом перемещенного перфорантного локального лоскута. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

На дооперационном этапе всем больным выполнялась разметка возможных к использованию перфорантов с помощью ультразвука на диагностической ультразвуковой системе серии EPIQ 5 (Philips) линейным широкополосным датчиком (eL 4–18 МГц) в режимах цветового доплеровского картирования и энергетического картирования кровотока. Преоперационная разметка лоскута выполнялась с учетом локализации опухоли, необходимой длины питающей ножки, степени ротации и перемещения лоскута, объема удаляемых тканей, состояния донорской зоны, необходимости удаления проекционного лоскута. Во всех случаях в ходе операции были достигнуты чистые края резекции, ложе опухоли было клипировано для последующей лучевой терапии, которая была проведена всем пациенткам. Системная терапия проводилась согласно действующим клиническим рекомендациям. Симметризирующие операции на контралатеральной молочной железе не выполнялись. В послеоперационном периоде оценивались частота и выраженность осложнений, а также непосредственно полученный функционально-эстетический результат.

Оценка отдаленных результатов, как онкологических, так и функционально-эстетических, проводилась у пациенток со сроком наблюдения более года ($n = 57$). При этом средний срок наблюдения составил 26,5 (14–38) мес. Для оценки онкологических результатов изучалась частота локорегионарного рецидивирования и генерализации процесса. Оценка функционально-эстетического результата проводилась по 5-балльной шкале пациенткой и при помощи программного обеспечения BCCT.core 3.0 [10]. Учитывались симметрия, контур, консистенция, объем и форма молочной железы. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ Statistics 10.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток, n = 62

Table 1. Clinical characteristics of patients, n = 62

Показатель Parameter	Значение Value
Средний возраст, лет Mean age, years	44,2
Стадия заболевания, n (%): Disease stage, n (%):	
T1N0M0	29 (46,8)
T2N0M0	12 (19,4)
T1N1M0	6 (9,7)
T2N1M0	8 (12,9)
T3N1M0	0
T2N3M0	2 (3,2)
T1N2M0	2 (3,2)
T2N3M0	1 (1,6)
Системная терапия, n (%): Systemic therapy, n (%):	
неоадьювантная полихимиотерапия neoadjuvant polychemotherapy	14 (22,6)
адьювантная полихимиотерапия adjuvant polychemotherapy	31 (50,0)
таргетная терапия targeted therapy	14 (22,6)
гормонотерапия hormone therapy	52 (83,9)
Лучевая терапия, n (%) Radiotherapy, n (%)	62 (100)
Средняя ширина лоскута, см Mean flap width, cm	8,9 ± 1,2
Средняя длина лоскута, см Mean flap length, cm	21,1 ± 2,1
Средний диаметр перфоранта, мм Mean perforator diameter, mm	2,7
Вариант лоскута, n (%): Variant of flap, n (%):	
LICAP	25 (40,3)
LTAP	12 (19,4)
AICAP	17 (27,4)
MICAP	8 (12,9)

Результаты

Как показал наш опыт, методика онкопластической резекции с замещением дефекта молочной железы локальным перемещенным перфорантным лоскутом эффективна при любой локализации опухолевого процесса. При этом при одном и том же расположении первичной опухоли можно использовать лоскуты с различным источником кровоснабжения. Исключением является верхневнутренняя локализация опухоли, при которой целесообразно применение только MICAP-лоскута, что и было выполнено нами у 4 пациенток. Также ограничен выбор при верхненаружной локализации. Однако LICAP/LTAP-лоскуты по своим анатомо-физиологическим характеристикам полностью удовлет-

воряют требованиям для замещения данного дефекта. В нашей практике при локализации опухоли в верхненаружном квадранте эти лоскуты использовались практически с одинаковой частотой (52,9 и 47,1 % соответственно). Наибольший выбор перфоранта, по нашим данным, дает локализация опухоли в нижних квадрантах. Так, при нижненаружном расположении первичного очага в 41,4 % случаев нами был выбран LICAP-лоскут, с аналогичной частотой – AICAP-лоскут и в 17,2 % наблюдений – LTAP-лоскут. При нижневнутренней локализации возможности LTAP-лоскута были ограничены, что обусловлено анатомическим расположением перфоранта, а остальные типы лоскутов применялись с одинаковой частотой.

Вторым немаловажным аспектом служит возможность замещения разного объема молочной железы, утраченной в ходе удаления первичной опухоли. При этом, по нашим наблюдениям и по мнению других специалистов [11], принципиальным является не сам размер молочной железы, а возможности донорской зоны и соотношение допустимого размера лоскута и объема удаляемых тканей. Объем молочной железы колебался от размера чашки бюстгалтера А до D (А – 8 пациенток, В – 31, С – 19, D – 4 пациентки). Вне зависимости от объема молочной железы во всех случаях, кроме 2 пациенток с чашкой С, удалось полностью заместить утраченный объем.

Ранних общехирургических и инфекционных осложнений, таких как кровотечение или нагноение раны, выявлено не было. Специфические осложнения, такие как серома и липонекроз/липофиброз, встречались также редко. Серома в области удаленной первичной опухоли отмечена у 5 (8,1 %) пациенток. Во всех случаях проблема была решена консервативным путем и не привела к ухудшению функционально-эстетического результата. Недостаточность кровоснабжения лоскута, приведшая к очаговому липофиброзу/липонекрозу, отмечена в 2 (3,2 %) наблюдениях. Примечательно, что ни в одном случае возникшие осложнения не привели к невозможности провести адьювантную лучевую/лекарственную терапию в полном объеме или к отсрочке ее начала.

Необходимым условием онкологической безопасности является достижение чистого края резекции. В нашем случае положительный край резекции после планового гистологического исследования получен в 2 (3,2 %) случаях, в результате чего были выполнены ререзекции.

Одними из условий достижения оптимального эстетического результата являются соблюдение принципа «невидимой хирургии» и расположение рубца в эстетически приемлемой зоне. Однако в результате проведенной лучевой терапии ткань молочной железы может в той или иной степени фиброзироваться, и рубец, который изначально предполагался в субмаммарной

складке, может смещаться книзу, становясь визуальным и ухудшая общий эстетический результат. В нашем исследовании подобную картину мы получили в 7 (11,3 %) случаях.

При среднем сроке наблюдения 26,5 (14–38) мес за 57 больными безрецидивная выживаемость составила 100 %. Генерализация процесса наступила у 2 (3,5 %) пациенток, проявившаяся в одном случае поражением внутригрудных лимфатических узлов, а в другом – костными метастазами.

Отдаленные функционально-эстетические результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2. Оценка отдаленных функционально-эстетических результатов согласно критериям программы BCCT.core 3.0 и по мнению пациентки, n (%)

Table 2. Long-term functional and aesthetic outcomes assessed using BCCT.core 3.0 and patient-reported outcomes, n (%)

Результат Outcome	BCCT.core 3.0	Оценка пациентки Patient-reported outcome
Прекрасно Excellent	40 (70,2)	50 (87,7)
Хорошо Good	12 (21,1)	7 (12,3)
Плохо Poor	5 (8,7)	0

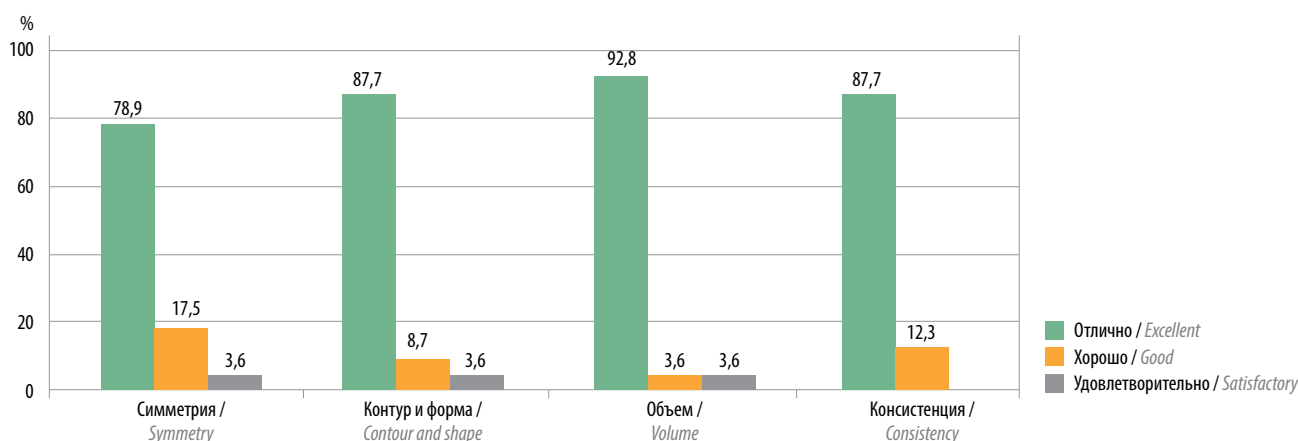
Более детальная информация по различным оцениваемым параметрам представлена на рисунке.

Таким образом, все пациентки при длительности наблюдения более года были удовлетворены полученным функционально-эстетическим результатом, расценивая его как отличный и хороший. Согласно критериям программы BCCT.core 3.0, полученный результат у 8,7 % пациенток был скромнее и оценивался лишь как удовлетворительный.

Обсуждение

По данным литературы и по нашему собственному опыту, онкопластические резекции “volume replacement” в ряде клинических ситуаций являются достойной альтернативой стандартным органосохраняющим операциям, а в случаях сомнительного их успеха при неблагоприятном соотношении размера опухоли и молочной железы – и мастэктомии с реконструкцией или без нее. При этом приоритет отдается перфорантным лоскутам как более функционально-щадящим. Несомненными достоинствами онкопластических резекций с замещением дефекта перемещенными перфорантами локальными лоскутами, на наш взгляд, являются возможность замещения дефекта практически любой локализации, относительная простота хирургической техники, отсутствие необходимости в симметризирующих операциях, относительно низкая частота и выраженность осложнений, а также возможность провести комплексную терапию рака молочной железы в полном объеме и в адекватные сроки.

Основной целью нашего исследования явилась оценка отдаленных результатов, в особенности функционально-эстетических, так как онкологическая безопасность органосохраняющих операций, в том числе в онкопластическом варианте, не вызывает сомнения. В то же время отдаленный функционально-эстетический результат оказывает существенное влияние на качество жизни больных. При этом все пациентки отметили отличный и хороший функционально-эстетический результат в долгосрочном прогнозе, несмотря на обязательное проведение лучевой терапии. Тем не менее, согласно критериям программы BCCT.core 3.0, результаты были оценены более критично, и наименее удовлетворительным оказалось именно качество симметрии, в основном по субмаммарной складке. С нашей точки зрения, это связано с необходимостью формировать принципиально новую субмаммарную складку, что технически



Оценка отдаленных функционально-эстетических результатов
Assessment of long-term functional and aesthetic outcomes

осложняется наличием сосудистой ножки и необходимостью «ювелирной» работы вокруг нее. Кроме того, перемещенный лоскут играет роль «наполнителя», поэтому крайне важным является адекватное его расположение внутри молочной железы. Жесткая фиксация лоскута может привести к деформации ее контура и формы. Что касается консистенции молочной железы, этот показатель ухудшается при формировании очагового липонекроза/липофиброза, но незначительно. Тем не менее появление пальпируемого очагового образования в молочной железе вызывает обоснованную тревогу у пациентки и требует дополнительной диагностики путем проведения ультразвукового исследования молочных желез, а иногда и биопсии. Наибольшие функционально-эстетические проблемы возникают при сформированном лоскуте недоста-

точного объема, что приводит к грубым нарушениям, а для достижения удовлетворительного результата требуется их хирургическая коррекция. Поэтому адекватная разметка с учетом соотношения предполагаемого объема удаляемых тканей молочной железы и лоскута для замещения дефекта является принципиальным моментом.

Выводы

Онкопластическая резекция с замещением дефекта перемещенным перфорантным локальным лоскутом является эффективным, относительно безопасным методом, позволяющим добиться отличного и хорошего функционально-эстетического результата, в том числе и отдаленного после завершения комплексного лечения, без ущерба онкологической безопасности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hamdi M., Van Landuyt K., Monstrey S., Blondeel P. Pedicled perforator flaps in breast reconstruction: a new concept. *Brit J Plast Surg* 2004;57(6):531–9. DOI: 10.1016/j.bjps.2004.04.015.
2. Kim J.B., Eom J.R., Lee J.W. et al. Utility of two surgical techniques using a lateral intercostal artery perforator flap after breast-conserving surgery: a single-center retrospective study. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(3):477e–487e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005374.
3. McCulley S.J., Schaverien M.V., Tan V.K. et al. Lateral thoracic artery perforator (LTAP) flap in partial breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68(5):686–91. DOI: 10.1016/j.bjps.2015.01.008.
4. Hamdi M. Oncoplastic and reconstructive surgery of the breast. *Breast* 2013;22(S2):S100–S105. DOI: 10.1016/j.breast.2013.07.019.
5. Шатова Ю.С., Ващенко Л.Н., Максимова Н.А. и др. Онкопластические резекции с использованием перемещенных перфорантных лоскутов у пациен-
- ток с раком молочной железы и малым/средним объемом молочных желез. *Казанский медицинский журнал* 2020;101(1):119–23. [Shatova Yu.S., Vashchenko L.N., Maksimova N.A. et al. Oncoplastic resection with transferred perforator flaps for breast cancer patients with small/moderate volume breasts. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal* 2020;101(1):119–23. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2020-119.
6. Soumian S., Parneshwar R., Chandarana M. et al. Chest wall perforator flaps for partial breast reconstruction: Surgical outcomes from a multicenter study. *Arch Plast Surg* 2020;47(2):153–9. DOI: 10.5999/aps.2019.01186.
7. Hu J.T.A., Tenovici A., Parulekar V. et al. The impact of partial breast reconstruction with lateral chest wall perforator flaps on post-operative cancer surveillance. *Ann Breast Surg* 2018;2(10):10. DOI: 10.21037/abs.2018.04.01.
8. Clough K.B., van la Parra R.F.D., Thygesen H.H. et al. Long-term results after oncoplastic surgery for breast cancer: a 10-year follow-up. *Ann Surg* 2018;268(1):165–71.
9. Roy P.G., Mustata L., Hu J. et al. Partial breast reconstruction with lateral chest wall perforator flap to facilitate breast conservation in breast cancer: first 100 cases with cancer outcomes at 8 years follow-up and the lessons learned. *Cancer Manag Res* 2021;13:9453–66. DOI: 10.2147/CMAR.S321192.
10. Cardoso M.J., Cardoso J.S., Oliveira P.H., Gouveia P. The breast cancer conservative treatment. Cosmetic results – BCCT.core – software for objective assessment of esthetic outcome in breast cancer conservative treatment: A narrative review. *Comput Methods Programs Biomed* 2016;126:154–9. DOI: 10.1016/j.cmpb.2015.11.010.
11. Joshi S., Jaiswal D., Chougale Q. et al. Transposition flap for the oncoplastic reconstruction of outer quadrant breast defects. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2021;74(9):2176–83.

Вклад авторов

Ю.С. Шатова, Н.А. Максимова, Л.Н. Ващенко, Н.А. Шевченко, Е.Н. Черникова: разработка дизайна исследования, лечение и анкетирование пациенток, статистическая обработка данных, подбор литературы по теме исследования, написание текста рукописи.

Authors' contributions

Iu.S. Shatova, N.A. Maximova, L.N. Vashchenko, N.A. Shevchenko, E.N. Chernikova: developing the study design, treating patients, performing data collection and analysis, reviewing literature, writing the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients signed written informed consent to participate in the study and publish their data.

Статья поступила: 07.02.2022. Принята к публикации: 09.03.2022.

Article submitted: 07.02.2022. Accepted for publication: 09.03.2022.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-25-39



Современные аспекты систематики, диагностики и лечения рака молочной железы

Д.Н. Стрункин^{1, 2}, В.В. Конончук^{1, 3}, Л.Ф. Гуляева¹, С.С. Богачев⁴, А.С. Проскурина⁴

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; Россия, 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, 2/12;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»; Россия, 630099 Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14;

³Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 630060 Новосибирск, ул. Тимакова, 2;

⁴ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 630090 Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 10

Контакты: Анастасия Сергеевна Проскурина labmolbiol@mail.ru

В работе проведен анализ данных литературы о новейших подходах в систематике, диагностике и лечении рака молочной железы (РМЖ). В настоящем обзоре проанализированы современные подходы к диагностике подтипов РМЖ, основанные на геномном профилировании, анализе паттерна экспрессии микроРНК, SNP, мутационном анализе в генах *BRCA1* и *BRCA2*, протеомном картировании как критических компонентах характеристики заболевания, улучшающих качество прогноза. Также дается оценка стволовых опухолевых клеток РМЖ как прогностического фактора течения заболевания и выбора тактики лечения. И, наконец, рассмотрены современные принципы повышения чувствительности опухоли к терапевтическому воздействию противоопухолевых препаратов, включающих применение цитостатиков в уплотненных режимах, внедрение в схемы лечения новых химиопрепаратов, сочетание нескольких препаратов с различными цитотоксическими механизмами, использование различных таргетных препаратов, направленных на общие метаболические пути как стволовых, так и дифференцированных клеток РМЖ. Проведенный анализ свидетельствует о том, что в настоящее время основной парадигмой в терапии РМЖ является развитие и внедрение новых методов диагностики подтипов РМЖ, которые в сочетании с уже имеющимися методами позволяют определять схему лечения с учетом индивидуальных особенностей каждой конкретной опухоли.

Ключевые слова: обзор, рецепторы эстрогена, рецепторы прогестерона, индекс Ki-67, HER2, стволовые опухолевые клетки

Для цитирования: Стрункин Д.Н., Конончук В.В., Гуляева Л.Ф. и др. Современные аспекты систематики, диагностики и лечения рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):25–39. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-25-39.

Current aspects of systematics, diagnosis and treatment of breast cancer

D.N. Strunkin^{1, 2}, V.V. Kononchuk^{1, 3}, L.F. Gulyaeva¹, S.S. Bogachev⁴, A.S. Proskurina⁴

¹Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2/12 Timakova St., Novosibirsk 630117, Russia;

²Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; 14 Yadrintsevskaya St., Novosibirsk 630099, Russia;

³Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, a branch of the Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 2 Timakova St., Novosibirsk 630060, Russia;

⁴Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 10 Prospekt Akademika Lavrentyeva, Novosibirsk 630090, Russia

Contacts: Anastasiya Sergeevna Proskurina labmolbiol@mail.ru

The purpose of the study was to mine, compile and analyze the published data on breast cancer (BC) systematization, diagnosis and treatment. In the current review, modern approaches in BC subtypes diagnosis based on genomic profiling,

miRNA expression pattern analysis, SNP analysis in *BRCA1* and *BRCA2* genes, as well as proteomic mapping as essential components of the disease peculiarities improving the prognostic outcome were compiled and analyzed. Further, tumor-initiating stem-like cells as a factor affecting both prognosis and treatment choice for BC are considered and evaluated. And finally, modern principles of enhancing tumor sensitivity to therapeutic effects of anticancer drugs, which comprise the use of cytostatics in condensed modes, combining drugs, which exert different mechanisms of cytotoxicity, as well as the introduction of new chemotherapy drugs into therapeutic practice, including those targeted against the common metabolic pathways both in stem-like and committed breast cancer cells, are compiled and discussed. The analysis indicates that the current paradigm in BC treatment is development and implementation of the newest methods for diagnosis of BC subtypes, which, being combined with those already implemented, would allow the administration of treatment according to the individual peculiarities of a tumor.

Key words: estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67 index, HER2, genomic profiling, tumor stem cells

For citation: Strunkin D.N., Kononchuk V.V., Gulyaeva L.F. et al. Current aspects of systematics, diagnosis and treatment of breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(1):25–39. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-25-39.

Рак молочной железы. Состояние проблемы в мире

В структуре онкологических заболеваний рак молочной железы (РМЖ) входит в 5 наиболее распространенных злокачественных опухолей, таких как опухоли кожи, рак легких, колоректальный рак и рак желудка. По заболеваемости он занимает 2-е место (11,6 %) среди всех онкологических заболеваний. За последние 5 лет ежегодно в мире регистрируют около 1,5 млн новых случаев РМЖ, из которых примерно 400 тыс. завершаются летальным исходом. За 2018 г. данное заболевание было диагностировано у 2 млн женщин по всему миру, при этом большинство случаев приходилось на пациенток из экономически развитых стран [1, 2].

В качестве показателя результативности лечения используется 5-летняя выживаемость больных РМЖ, т.е. число пациентов, живущих на протяжении этого периода после диагностирования и лечения злокачественного новообразования. Известно, что II стадия РМЖ лечится успешно, и 5-летняя выживаемость таких пациентов составляет 75–90 %, тогда как IV стадия имеет плохой прогноз, и 5-летняя выживаемость таких больных составляет 0–10 %. Для III стадии заболевания 5-летняя выживаемость пациентов составляет 10–50 % [3–5].

В настоящее время РМЖ занимает 5-е место в мире в структуре смертности (6,6 %) от онкологических заболеваний. При этом многолетние наблюдения свидетельствуют о выраженной позитивной динамике выживаемости этой категории пациентов, что связано как с ранней диагностикой, так и с появлением новых эффективных средств лечения [1]. По данным Американского онкологического сообщества, 5-летняя общая выживаемость больных РМЖ увеличилась относительно 1960 г. с 63 до 90 % к настоящему времени.

Современная биологическая концепция рассматривает РМЖ как системный процесс, при котором местный рост и генерализация опухоли происходят

практически одновременно. Более чем у половины больных РМЖ с самого начала имеет место агрессивное течение заболевания, при котором опухоли размером до 1 см могут сопровождаться обширным метастазированием [6].

Рак молочной железы является многофакторным заболеванием, и определить причину его возникновения у конкретной женщины невозможно. Тем не менее существуют факторы риска, которые принято делить на немодифицируемые и модифицируемые. К 1-й группе относятся возраст женщины и генетическая предрасположенность [7–9]. К модифицируемым факторам риска относят образ жизни, питание, употребление алкоголя, ожирение. Согласно множеству исследований, употребление продуктов питания, содержащих большие количества сахара, насыщенных жирных кислот и консервантов, приводит к повышению уровней эндогенного эстрогена, инсулиноподобного фактора роста и провоспалительных цитокинов, что создает благоприятный фон для хронического воспаления и, как следствие, повышает риск возникновения рака [10]. Употребление алкоголя может привести к развитию РМЖ: этанол стимулирует эпителиально-мезенхимальную трансформацию, рост опухоли и метастазирование, а также повышение уровня эндогенного эстрогена [11].

Классификация рака молочной железы

Рак молочной железы — неоднородная группа опухолей, отличающихся по морфологии, клиническому течению и чувствительности к лечению. Часть опухолей происходят из люминального эпителия, окружающего протоково-дольковую единицу, а часть — из базального, находящегося к наружной стороне от люминального. Общеизвестно, что даже гистологически аналогичные опухоли имеют разную естественную историю, что обусловлено определенной ограниченностью морфологической классификации РМЖ. Повсеместно принятая классификация РМЖ основывается

на таких параметрах, как экспрессия рецепторов, индекс Ki-67, размер опухоли и степень поражения лимфатических узлов. В настоящее время выделяют внутренние подтипы РМЖ, которые определяются при анализе паттернов экспрессии генов. Созданы панели классифицированных генов, которые в результате многолетних исследований показали различие в паттернах экспрессии между группами пациентов с высоким или низким риском рецидива. Эти гены используются в современных молекулярно-цифровых технологиях, таких как Oncotype DX, MammaPrint, PAM50 (Prediction Analysis of Microarray 50), Breast Cancer Index, BluePrint и EndoPredict для классификации РМЖ по внутренним подтипам. В настоящее время использование в повседневной клинической практике новейших диагностических платформ находит все большее применение и в некоторых странах включено в стандарт лечения РМЖ [12–15].

Согласно современным представлениям, среди РМЖ по биологическим характеристикам различают гормоначувствительные опухоли, положительные по рецепторам эстрогена (ER) и/или прогестерона (PR), опухоли с гиперэкспрессией белка рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) и так называемые трижды негативные опухоли, отрицательные как по содержанию рецепторов стероидных гормонов, так и по экспрессии HER2. В рамках скрининговой доступности применяются иммуногистохимические тесты, с помощью которых определяются наличие ER, PR, индекс Ki-67 и интенсивность экспрессии генов пролиферации (HER2) методом *in situ* гибридизации [16, 17].

Выделяют 5 клинически значимых подтипов РМЖ: люминальные А, В, HER2-положительный, трижды негативный (базальноподобный) и неклассифицируемый (claudin-low). Определение подтипа является принципиально важным моментом в лечении пациентов, так как биологические подтипы имеют разные варианты течения, чувствительность к терапии, неодинаковый характер метастазирования и, как следствие, прогноз [18–21].

К люминальным относятся опухоли, экспрессирующие ER и/или PR. Выделяют люминальный А подтип (ER+ и/или PR+, HER2–, Ki-67 <14 %) и люминальный В подтип (ER+ и/или PR+, HER2–, Ki-67 ≥14 %), а также люминальный В HER2+ подтип (ER+ и/или PR+, HER2+).

Люминальный А подтип РМЖ составляет 30–45 % от общего числа опухолей молочной железы. Он диагностируется чаще у женщин в постменопаузе, характеризуется высокими показателями выживаемости, редкими рецидивами и высокой чувствительностью к гормональной терапии [22].

Люминальный В подтип чаще диагностируется у молодых женщин и составляет около 10–15 % от общего числа опухолей молочной железы. Данный вид

рака имеет менее утешительный прогноз, так как частота его метастазирования и развития рецидивов значительно выше, чем у предыдущего подтипа. Кроме того, гормоно- и химиотерапия нередко оказывается безрезультатной в отношении люминального В подтипа [13, 20, 22]. Установлено, что люминальные типы связаны с менее агрессивным течением и хорошим прогнозом по сравнению с HER2-положительного трижды негативным РМЖ [13, 18, 20, 22, 23].

К HER2-положительным относят опухоли с гиперэкспрессией HER2. Среди HER2-положительного РМЖ в 60 % случаев опухоль гормоноположительная (ER+ и/или PR+, HER2+), в 40 % случаев эстрогеновые и прогестероновые рецепторы отсутствуют (ER–, PR–, HER2+) [13].

Опухоли, отрицательные по 3 вышеперечисленным признакам (ER, PR и HER2), относятся к трижды негативному (базальноподобному) РМЖ. Они представляют 15–20 % от всех инвазивных видов РМЖ. Трижды негативный РМЖ является самой агрессивной опухолью молочной железы с низкими показателями выживаемости и выявляется, как правило, у молодых женщин [22].

Неклассифицируемый РМЖ встречается у 10–15 % молодых больных. Клетки этой опухоли схожи со стволовыми клетками молочной железы, у них не работают “claudin” – гены. Химиотерапия при данном виде рака малоэффективна, выживаемость невысока [13, 20].

Сравнительный анализ молекулярных маркеров различных подтипов рака молочной железы

Основные подтипы, охарактеризованные выше, основаны на классической схеме профилирования экспрессии соответствующих генов рецепторов (ER, PR, HER2 и индекса пролиферации Ki-67). В настоящее время, в эпоху персонализированной медицины, достигнут значительный прогресс в молекулярном анализе подтипов РМЖ. Проведены многочисленные исследования по характеристике молекулярных портретов подтипов РМЖ с использованием метааналитических платформ и постгеномных технологий. Различные молекулярные подтипы отражают биологическое разнообразие РМЖ. Главным в проведенных исследованиях был вопрос, как расширенная классификация этих подтипов с элементами молекулярного анализа может улучшить качество прогноза и повлиять на планирование лечения. Таким образом, молекулярный портрет подтипов рака становится критическим компонентом характеристики заболевания. Более того, как показывают исследования [24], лечение, основанное на знании геномного профиля, приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов, воспользовавшихся услугой профилирования.

Ниже приводятся основные характеристики подтипов РМЖ в классическом варианте и с дополнительными данными, полученными при различных мета-анализах. Анализ проводится без учета детального деления на гистологические подтипы и демонстрирует различия в активности сигнальных путей основных классически дифференцируемых подтипов.

Люминальный А. Иммуногистохимический профиль этого подтипа: ER+, PR высокая экспрессия ($\geq 20\%$), HER2–, низкий Ki-67. Несколько исследований показали, что уровень Ki-67 14–20 % является точкой разделения люминального А и люминального В подтипов.

Профилирование экспрессии генов: мутации в генах *PIK3CA*, *MAP3K1*, *GATA3*, *FOXA*, высокая экспрессия генов *ESR1*, *XBP1*, хромосомная нестабильность (усиление 1q, 8q, потеря 8p, 16q).

Морфология: 1-й или 2-й класс; большинство из них представляют собой хорошо дифференцированные карциномы без особого типа (NST), классические дольковые карциномы, трубчатые, слизистые, нейроэндокринные и крибриформные карциномы.

Люминальный В. Иммуногистохимический профиль: ER+, более низкая экспрессия PR ($< 20\%$) и более высокий уровень Ki-67 ($> 14\text{--}20\%$) [25–27]. У этого подтипа может быть 2 варианта: HER2-положительный и HER2-отрицательный фенотипы.

Профилирование экспрессии генов: мутации в генах *TP53*, *PIK3CA*, амплификация *CYCLIN D1*, *MDM2*, потеря *ATM*, повышенная нестабильность генома, очаговые амплификации (например, 8p12, 11q13), дополнительные маркерные гены *GATA3*, *CK5* и *EGFR* (*GATA3*-отрицательные, *CK5*-положительные и/или *EGFR*-положительные).

Морфология: 2-й или 3-й класс; менее хорошо дифференцированные раковые заболевания, в основном инвазивные протоковые карциномы NST, а также некоторые инвазивные микропапиллярные карциномы.

Интересные данные получены в работе [25]. Исследовался фактор ГТФазы Rab, регулирующий механизм везикулярного транспорта при РМЖ. Оказалось, что уровень экспрессии белка зависит от типа рака. Сверхэкспрессия *RAB25* повышает агрессивность опухолей в люминальном В подтипе, при этом в опухолях с низким уровнем синтеза клаудина экзогенный *RAB25* ингибирует миграцию опухолевых клеток и реверсирует эпителиально-мезенхимальную транзицию.

Несмотря на базовые положения современной концепции лечения РМЖ, согласно которой объем хирургического вмешательства не зависит от подтипа опухоли, имеются данные, свидетельствующие о различном прогнозе при лечении люминального А и В РМЖ с сохранением железы и мастэктомии. Показано, что в случае раннего люминального А РМЖ частота

локальных рецидивов не отличается при органосохраняющем лечении или мастэктомии. В случае люминального В подтипа более неблагоприятный прогноз связан с органосохраняющей терапией [28]. В работе [29] был проведен сравнительный анализ стандартной оценки люминального А и В подтипов РМЖ с использованием количественной оценки тех же классических маркеров ER, PR, HER2 и Ki-67. Оценивалась прогностическая ценность количественных показателей этих маркеров, объединенных в иммуногистохимический балл (IHC4). Показано, что более высокие значения IHC4-показателя связаны с худшим прогнозом независимо от подтипа РМЖ. Делается заключение, что IHC4-балл может использоваться в качестве дополнения к инструментам клинического прогнозирования при принятии решений по химиотерапии независимо от подтипа РМЖ.

HER2-положительный. Профилирование экспрессии генов: амплификация HER2, мутации в генах *TP53*, *PIK3CA*, *APOBEC*, высокая экспрессия *FGFR4*, *EGFR*, амплификация циклина D1, высокая нестабильность генома.

Морфология: 2-й или 3-й класс; инфильтрирующая карцинома NST, апокринная и плеоморфная лобулярная карциномы.

Трижды негативный. Трижды негативный подтип связан с высокой частотой мутации *BRCA1/2*, агрессивным течением, отсутствием реакции на гормонотерапию и трастузумаб, низкой общей и безрецидивной выживаемостью [18, 23, 30, 31]. Несмотря на простое определение, это морфологически, генетически и клинически гетерогенная категория РМЖ. Большинство трижды негативных РМЖ проявляются как инвазивная протоковая карцинома без особого типа (NST), однако в эту категорию также входят такие варианты, как метапластическая карцинома, карцинома с медуллярными признаками (ранее известная как медуллярная карцинома), карцинома с апокринными признаками (ранее известная как апокринная карцинома), секреторная карцинома (ранее известная как ювенильный РМЖ) и аденоидная кистозная карцинома.

Профилирование экспрессии генов позволило подразделить эти виды рака на различные прогностически значимые подтипы, которые в некоторых случаях коррелируют с конкретным патологическим вариантом [32]. Наиболее распространенными и наиболее характерными молекулярными подтипами трижды негативного РМЖ являются базальноподобный 1 (BL1), базальноподобный 2 (BL2), иммуномодулирующий (IM), мезенхимальный (M), мезенхимальный стволовой (MSL) и люминальный рецептор андрогена (LAR) [33].

Базальноподобный 1 РМЖ обычно клинически и патологически проявляется как инвазивная протоковая карцинома NST и имеет высокие пролиферативные

индексы Ki-67, в то время как их профиль экспрессии обогащен генами, связанными с генами базального цитокератина (включая *KRT5*), клеточным циклом и репликацией ДНК, а также путями ответа на повреждение ДНК.

Базальноподобные 2 опухоли также проявляются как инвазивная протоковая карцинома NST и тоже показывают повышенную экспрессию гена базального цитокератина *TP63* и передачу сигналов фактора роста (например, пути EGF и IGFR1). В общем, иммуномодулирующий подтип трижды негативного РМЖ перекрывается с карциномой с медулярными признаками, поскольку оба часто содержат оживленный лимфоцитарный инфильтрат.

Мезенхимальные и мезенхимальные стволовые подтипы могут клинически проявляться как метастатическая карцинома, определяемая как РМЖ с эпителиальной и мезенхимальной дифференцировкой, иногда принимающей форму гетерологичных элементов, таких как кость и хрящ. Эти опухоли обогащены продуктами генов, важными для дифференцировки клеток и путей передачи сигналов факторов роста.

Наконец, подтип трижды негативного РМЖ с экспрессией рецептора андрогенов (AR) часто представлен как карцинома с апокринной дифференцировкой и коррелирует с молекулярным апокринным типом. Как и ожидалось, этот подтип демонстрирует повышенную экспрессию люминальных генов цитокератина (включая *KRT7* и *KRT17*) и обогащен AR мРНК и экспрессией белка. Поскольку экспрессия рецепторов андрогенов может быть блокирована ингибиторами ароматазы, AR как мишень представляют большой клинический интерес в лечении этого подтипа рака [34, 35].

Геномное профилирование как один из подходов классификации рака молочной железы

В последнее время появилось множество работ, в которых проведен метаанализ геномов подтипов РМЖ, включая люминальные подтипы. Геномное профилирование свидетельствует, что признаки, по которым осуществляется деление РМЖ на классические подтипы, не имеют в своей основе четкого деления по активированным генетическим платформам, а представляют собой скорее конечную морфогенетическую манифестацию нарушений в базовых системах экспрессии генов клеток молочной железы.

Так, в работе [36] был проведен микрочиповый метаанализ транскриптомов образцов люминальных подтипов РМЖ. Для возможности статистической оценки люминальных подтипов РМЖ и оценки их онтологической связи с классически охарактеризованными люминальными подтипами РМЖ по генетическим параметрам были введены 4 квантили Q1, Q2, Q3

и Q4, которые отражали прогрессивные изменения в терминах экспрессии генов, степени прогрессии опухоли, Ноттингемского прогностического индекса, числа положительных лимфатических узлов и выживаемости. В цитируемом исследовании на основании метаанализа транскрипции генов люминальных подтипов РМЖ делается предположение, что классическое подразделение на люминальный А и люминальный В подтипы является генетически необоснованным. Проведенный анализ профилей экспрессии генов квантилей свидетельствовал о непоследовательном прогрессивном изменении экспрессии специфически экспрессирующихся генов от люминального Q1 к Q4. Полный анализ числа копий и экспрессии генов образцов показал, что гены *SDHC*, *CENPL*, *IPO9*, *ADIPOR1*, *KDM5B*, *LIN9*, *SQ*, *RCE*, *SLC52A2*, *ZNF707*, *FAM83H*, *FBXL6*, *TRAPPC9*, *ARHGAP39*, *ADCK5*, *PRR11*, *DCAF7*, *MRPL12*, *BIRC5*, *C20ORF24*, *TMEM189*, *AURKA*, *MGRBP* и *MSRA* служат потенциальными кандидатами прогрессирования заболевания. При этом *RAD21*, *BIRC5* и *AURKA* являются общепризнанными генами, характеризующими прогрессию РМЖ.

В другой работе [37] был проведен сравнительный анализ экспрессии длинных некодирующих РНК (днРНК) при РМЖ. Были получены новые днРНК-маркеры, которые оказались этиологически связанными с ER-состоянием опухоли и имели прогностическое значение. Было установлено, что выявленные днРНК нарушают регуляцию почти всех известных сигнальных путей, включая EGFR, PI3K, MAPK и E2F1, определяющих развитие ER-подтипов РМЖ. Проведенный транскриптомный анализ показал, что профили днРНК ER-положительных и ER-отрицательных опухолей молочной железы отличаются друг от друга и могут быть выделены в соответствующие молекулярные подтипы, которые демонстрируют нарушения сигнальных каскадов и способствуют развитию заболевания. Так, например, днРНК одного подтипа связаны с путем mTOR, который управляет ростом клеток и способствует выживанию. Гиперактивация этого пути участвует в развитии ER-положительного РМЖ и устойчивости к эндокринной терапии. Для другого, ER-отрицательного подтипа, характерна активная экспрессия E2F1, что также обеспечивает устойчивость к гормональной терапии и коррелирует с неблагоприятным исходом. Для 3-го класса днРНК описано участие молекул РНК в нарушении иммунных сигнальных систем ER-отрицательных опухолей, которое связано с гиперпродукцией IL-6, потенциального регулятора самообновления опухолевых стволовых клеток. Аномально высокий уровень IL-6, наблюдаемый в базальноподобных опухолях молочной железы, связан с эпителиально-мезенхимальной трансформацией и характеризуется плохим клиническим исходом. Анализ еще одного маркера днРНК, BC200,

свидетельствует, что при его сверхэкспрессии в случае люминального и тройного негативного РМЖ клетки опухоли демонстрируют повышенную пролиферацию, миграцию и инвазию *in vitro* [38].

На наш взгляд, следует процитировать работу S. Santagata и соавт., где были получены данные, предлагающие классификационную схему, основанную на экспрессии другого паттерна маркеров по сравнению с классическим набором, связывающую новые характеристики молекулярных портретов подтипов РМЖ и выживаемости пациентов [39]. Подход заключался в том, что для сравнительного анализа в качестве референтного набора маркерных генов был использован банк эпителиальных маркеров здоровых клеток молочной железы. На основе такого подхода были выделены 4 основных подтипа, HR0–HR3, которые дифференцировались по экспрессии рецептора витамина D, AR и ER. Указанные подтипы отличались от существующей схемы классификации, которая основана на ER, PR и HER2. Анализ показал, что наиболее высокая эффективность лечения наблюдалась для опухолей, экспрессирующих все 3 рецептора гормонов (подтип HR3), а минимальная эффективность — при отсутствии экспрессии какого-либо из рецепторов (подтип HR0). Такая классификация может составлять новую идеологическую платформу в подходах при лечении РМЖ.

Следует отметить ранг AR в прогнозе заболевания и планировании лечения. AR — это гормональный рецептор, экспрессия которого наблюдается в большинстве ER-положительных форм РМЖ, а также в подгруппах тройного негативного и HER2-положительного рака. Молекулярные исследования с использованием профилирования экспрессии РНК выявили несколько потенциально клинически значимых AR-положительных подтипов РМЖ. Один из них известен как молекулярная апокринная группа, определяемая как опухоли, которые являются ER-отрицательными, но AR-положительными. Эти опухоли часто демонстрируют профиль экспрессии, который перекрывается с люминальными, базальными или, иногда, HER2-положительными группами. С клинической точки зрения AR-положительный РМЖ менее агрессивен по сравнению с AR-отрицательными опухолями независимо от статуса ER. Среди трижды негативного РМЖ значение экспрессии AR для прогноза и клинического течения противоречиво.

В клинической практике используются другие варианты метаанализа, включающие SNP, мутационный анализ в генах *BRCA1* и *BRCA2*, протеомное профилирование [40]. Важное прогностическое значение при диагностике подтипов РМЖ имеет также анализ паттерна экспрессии микроРНК. МикроРНК (miRNAs, miRs) представляют собой короткие некодирующие РНК длиной обычно 22 нуклеотида, которые регули-

руют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Анализ присутствия специфических маркерных микроРНК позволяет быстро определить как присутствие опухоли (панель экспрессии miR-127-3p, -148b, -376a, -376c, -409-3p, -652, -80), так и прогрессирование заболевания (панель экспрессии miR-10b, -373, -5p, -411, -215, -452 и панель miR-200a, -200b, -200c, -210, -215, -486-5p). Сверхэкспрессия miR-302b, -425, -182, -155, -21 практически во всех случаях указывает на раннюю стадию РМЖ. Было доказано, что профиль miRNA зависит от эндокринного статуса опухоли. Например, уровень miR-21 и miR-155 повышен в сыворотке женщин с гормоночувствительным РМЖ по сравнению с женщинами с гормононечувствительным РМЖ. В другом случае концентрация miR-182 была значительно увеличена у пациентов с PR-положительным РМЖ. Таким образом, miRNA являются важными диагностическими маркерами.

И, наконец, одним из важнейших прогностических маркеров подтипов РМЖ являются стволовые опухолевые клетки РМЖ. Впервые стволовые клетки РМЖ были выделены в 2003 г. М. Al-Hajj и соавт. [41]. На поверхности этих клеток выявлена высокая экспрессия эпителиального специфического антигена (ESA+), маркера CD44 (CD44+) и отсутствие или низкая экспрессия CD24 (CD24–/low) [41]. Доказано, что ESA+/CD44+/CD24–/low и CD44+/CD24–/low популяции клеток человеческого РМЖ способны к самообновлению, самоподдержанию и образованию колоний. Дальнейшие клинические исследования показывали, что большое количество стволовых клеток РМЖ (CD44+/CD24–/low) в первичной опухоли значительно уменьшает общую и безрецидивную выживаемость больных РМЖ [42].

Изучение количества стволовых клеток в опухолях с различным молекулярным фенотипом как косвенное доказательство влияния их количества на прогноз течения стало целью работы G. Yang и соавт. [43]. В данной работе исследовали количество стволовых опухолевых клеток в образцах, взятых от 20 пациенток с различными молекулярными подтипами РМЖ, которые не получали неоадьювантную химио- и/или лучевую терапию. Образцы тканей в зависимости от молекулярного фенотипа опухоли разделили на 5 групп: 1-я группа — люминальный А тип (ER+ и/или PR+, HER2–), 2-я группа — люминальный В тип (ER+ и/или PR+, HER2+), 3-я группа — HER2+ тип (ER–, PR–, HER2+), 4-я группа — basal-like тип (ER–, PR–, HER–, CK5/CK14+), 5-я группа — normal-like тип (ER–, PR–, HER2–, CK5/CK14–). В исследовании выявлено, что число стволовых опухолевых клеток в опухолях с различным молекулярным фенотипом различно и составляет: в 1-й группе — $1,1 \pm 0,2$; во 2-й группе — $1,3 \pm 0,1$; в 3-й группе — $8,6 \pm 1,0$; в 4-й группе — $22,4 \pm 1,2$; в 5-й группе — $17,7 \pm 2,0$ на 1000 клеток. Как видно

из результатов исследования, самое высокое количество стволовых клеток РМЖ выявлялось в опухолях с наиболее прогностически неблагоприятным трижды негативным молекулярным подтипом (basal-like и normal-like), что позволяет рассматривать этот показатель не только для определения прогноза течения, но и для выбора тактики лечения больных РМЖ [21, 44–46]. Приведенные выше данные свидетельствуют о наличии корреляционной связи между количеством стволовых клеток РМЖ в первичной опухоли и прогнозом течения заболевания. Эта закономерность позволяет предположить, что стволовые клетки РМЖ играют ключевую роль в биологии данного заболевания.

Подходы к лечению рака молочной железы

Позитивный прогноз лечения РМЖ связан с ранней диагностикой заболевания и правильно выбранной системной терапией. Противоопухолевая терапия включает в себя методы лучевой терапии, хирургическое удаление, химиотерапию, гормональную терапию, таргетную и иммунотерапию. Комбинированным называется метод, в котором используются 2 из перечисленных подходов; при комплексной терапии используются все известные методы лечения. Лечение РМЖ — типичный пример комплексного подхода к лечению. Выделяют несколько этапов: операция, лучевая терапия, химиотерапия, причем в разных последовательностях и комбинациях, в зависимости от конкретной клинической картины, стадии, биологического подтипа опухоли. В случае *HER2*-мутации назначают специфическую таргетную терапию [3, 47].

Хирургическое удаление опухолей молочной железы.

Первые техники удаления РМЖ были разработаны более 150 лет назад, и до сих пор хирургическое лечение остается основным методом радикального лечения РМЖ [48]. Следует отметить, что в настоящее время хирурги отошли от калечащих методик с удалением всей молочной железы, большего объема грудных мышц и подключичных, подлопаточных, подмышечных лимфатических узлов. Популярными стали органосохраняющие операции [49].

Лучевая терапия. Лучевая терапия — это метод местного воздействия на опухоль, при котором повреждается ДНК клеток. При воздействии ионизирующего излучения на клетку образуются свободные радикалы, которые повреждают ядерный хроматин. В результате запускается апоптоз, что приводит к гибели клеток. Существует 2 подхода к доставке излучения к опухоли: дистанционный и контактный. Тот факт, что повреждающее действие излучения неизбежно, делает внутритканевую метод доставки излучения более привлекательным, чем дистанционный. Кроме того, применение аппаратов для контактного воздействия позволяет снизить лучевую нагрузку

на организм при создании оптимальной дозы излучения в очаге [50]. В лечении используются рентгеновское и гамма-излучение. Они практически не различаются по физическим свойствам (электромагнитное излучение) и имеют одинаковое повреждающее действие на клетки [47]. Считается, что адъювантная лучевая терапия показана пациентам с РМЖ с исходно большой опухолью (Т3–4) при любом состоянии лимфатических узлов [51].

Гормональная терапия. Впервые о влиянии гормонов на РМЖ было указано в работе [52]: после удаления яичников происходила атрофия молочных желез вместе с опухолью. В дальнейшем методы гормонотерапии совершенствовались. В настоящее время используются адреналэктомия, введение андрогенов, эстрогенов, прогестинов, антиэстрогены, антипрогестины, ингибиторы ароматазы [53].

Механизм действия гормональной терапии основан на снижении уровня эстрогенов или блокировании рецепторов к ним, что вызывает отмену стимулирующего влияния эндогенных эстрогенов на гормоночувствительные ткани. Исходя из этого, перед началом гормонального лечения целесообразно определить уровень экспрессии ER и PR для более правильного подбора лекарств [54].

При обнаружении обоих видов рецепторов гормонотерапия эффективна в 50–70 % случаев, если обнаруживается рецептор одного типа — в 33 %. Интересно, что около 11 % больных с отрицательным рецепторным статусом показывают положительные результаты при применении гормональной терапии [55]. В настоящее время широкое практическое применение у женщин нашли 2 группы препаратов: селективные модуляторы ER и ингибиторы ароматазы [53, 54].

Тамоксифен — препарат из первой группы, изначально был открыт как противозачаточный препарат. Позже оказалось, что он обладает противоопухолевыми свойствами, кроме того, он повышает уровень паракринных ингибиторов роста, что может объяснить его действие на гормоноотрицательные опухоли [55]. Тамоксифен обладает незначительным набором побочных эффектов, что делает его привлекательным противораковым препаратом. Он может быть назначен женщинам как в менопаузу, так и с сохранением менструаций. Однако его действие на органы и системы варьирует от полного агонизма до полного антагонизма, что может привести к нежелательным последствиям, таким как вторичный рак эндометрия [54, 56].

Ингибиторы ароматазы (фермента, участвующего в превращении андрогенов в эстрогены) — это препараты, действующие как на периферические ткани, так и непосредственно на ткань опухоли, способные в полном объеме подавить действие эстрогенов. Аминоглютетимид, изначально известный как противосудорожное средство, использовался как противоопухолевый

препарат из-за его способности снижать синтез кортикостероидов, что одновременно обусловило многообразие его побочных эффектов и привело к отказу от его применения и разработке нового поколения ингибиторов ароматазы [54]. По химической структуре эти препараты делят на стероидные и нестероидные. К 1-й группе относится летрозол (фемара); существенно снижая концентрацию эстрадиола, он не влияет на синтез кортикостероидов [57]. Ко 2-й группе относятся форместан и лентарон, эффективность которых сравнима с таковой тамоксифена, а побочные эффекты менее выражены. Главный недостаток препаратов — развитие асептического некроза в месте инъекции [55, 58].

Химиотерапия. Подходы к терапии РМЖ напрямую зависят от стадии развития заболевания. При диагностике на ранних стадиях II—IIIА в подавляющем большинстве случаев опухолевый очаг удаляется хирургически. При этом в зависимости от гистологического подтипа назначается неоадьювантная или адьювантная химиотерапия. При первичном раке IV стадии в некоторых случаях назначают цитостатики, но, как правило, применяется компенсирующая терапия. При прогрессировании РМЖ назначается компенсирующая терапия, и пациента переводят в разряд паллиативных больных. Наиболее сложные и разнообразные подходы применяются к лечению местно-распространенного РМЖ.

Местно-распространенный РМЖ — это опухоль больших размеров (>5 см) с вовлечением в процесс кожи или грудной стенки и обширными метастазами в региональные лимфатические узлы. Согласно классификации TNM, к местно-распространенному РМЖ относят IIIА, IIIВ, IIIС и частично IV стадии [58, 59].

Практически все больные местно-распространенным РМЖ исходно неоперабельны, и, по современным представлениям, их лечение должно начинаться с системной лекарственной терапии, целью которой в первую очередь является уменьшение размеров опухоли и перевод ее в операбельное состояние для проведения хирургического вмешательства и лучевой терапии, после чего проводится адьювантная системная терапия [58]. Исторически во время Первой мировой войны уменьшить объем опухоли удалось благодаря применению азотистого иприта, который вызывал гипоплазию клеток костного мозга [60]. Это наблюдение дало толчок к развитию химиотерапевтического направления для лечения онкологических заболеваний.

В настоящее время химиотерапия при РМЖ основана на сочетании действия алкилирующего цитостатика (циклофосфамид), антрациклина (доксорубин, фарморубин, митоксантрон) и антиметаболита (5-фторурацил, фторафур, гемцитабин, кселода, метотрексат). При необходимости в курсы лечения вводят винкаалкалоиды (винкристин, винбластин, навельбин), таксаны (таксол, такотер), препараты платины

(цисплатин, карбоплатин). Базовыми схемами лечения РМЖ являются схема FAC (сочетание 5-фторурацила, доксорубина и циклофосфана) или AC (доксорубин, циклофосфан), эффективность которых можно повысить введением дополнительных или заменой имеющихся компонентов другими активными компонентами разнонаправленного действия [4, 61–64]. Поскольку РМЖ является системным заболеванием, принципиальным подходом при его лечении служит циторедуцирующая адьювантная или неоадьювантная химиотерапия. Разделение использования цитостатиков в адьювантном и неоадьювантном режиме связано с целями 2 типов циторедуцирующих химиотерапий.

Адьювантная химиотерапия РМЖ преследует цели удаления всех оставшихся после операции на границе резекции опухолевых клеток, а также диссеминированных метастазов, предположительно распространяющихся вместе с развитием первичного очага опухоли. Адьювантная терапия имеет один главный недостаток: поскольку все видимые проявления заболевания уже убраны, отсутствует возможность оценивать эффективность лечения и, соответственно, изменять его при необходимости.

Неоадьювантная (первичная, индукционная) химиотерапия применяется при местно-распространенных и отечно-инфильтративных неоперабельных формах РМЖ, первоочередной задачей которой является уменьшение размеров опухоли и перевод ее в состояние, когда возможно локорегионарное воздействие — операция и лучевая терапия.

При проведении неоадьювантной химиотерапии появляется возможность в клинических условиях оценить ее эффективность и, соответственно, при отсутствии ответа опухоли на проводимую терапию применить альтернативные схемы. Первичная опухоль является неспецифическим индикатором ответа микрометастазов на проведение предоперационного лечения, что позволяет косвенно оценить эффективность воздействия на микрометастазы РМЖ при проводимой терапии [58]. Индукционное лечение имеет еще одно дополнительное преимущество. Уменьшение размеров опухоли (т. е. понижение стадии заболевания) увеличивает возможность выполнения органосохраняющих операций, что имеет большое психологическое значение для женщин.

Несмотря на то, что крупномасштабные сравнительные рандомизированные исследования [65] не выявили каких-либо статистически значимых различий между влиянием адьювантной и неоадьювантной химиотерапии на общую 5- или 9-летнюю выживаемость, неоадьювантная терапия обеспечивала более высокую безрецидивную выживаемость у пациентов с полной морфологической регрессией опухоли, особенно у лиц моложе 49 лет, получавших эту химиотерапию до операции. Таким образом, исследования

последних лет свидетельствуют, что ответ на неоадьювантную химиотерапию в значительной степени определяется биологическими характеристиками опухоли [66, 67].

Важной задачей системной терапии РМЖ является улучшение безрецидивной и общей выживаемости больных. Показано, что эти показатели зависят в первую очередь от клинического и патоморфологического ответа опухоли на системную терапию. Клинический эффект определяется по изменениям размеров опухоли в молочной железе и регионарных лимфатических узлах, определяемых пальпаторно, с помощью ультразвукового исследования и маммографии и оценивается по шкале RECIST. Следует отметить, что ни один из клинических методов обследования, включая магнитно-резонансную томографию, не позволяет достоверно оценить степень патоморфологических изменений опухоли. Патоморфологическое исследование удаленной опухоли позволяет оценить степень ее повреждения (патоморфоза) в процессе циторедуктивной терапии, при этом обязательна оценка патоморфоза не только в первичной опухоли, но и в метастатически измененных лимфатических узлах. Особое значение придается критерию полного патоморфологического регресса опухоли, поскольку существуют данные о том, что этот показатель коррелирует с показателями 5-летней безрецидивной выживаемости [58].

Важным показателем при патоморфологическом исследовании опухоли является оценка динамики индекса пролиферативной активности Ki-67. Высокие показатели Ki-67 перед началом терапии указывают на возможную чувствительность опухоли к цитотоксической терапии, повышенный индекс Ki-67 в остаточной опухоли после завершения химиотерапии является неблагоприятным прогностическим признаком, указывающим на высокую вероятность раннего прогрессирования опухолевого процесса [68–70]. Ядерный антиген Ki-67 входит в состав ядерного матрикса, в течение интерфазы ассоциированного с хромосомами фазы митоза. Анализ экспрессии Ki-67 позволяет выделить опухолевые клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла, на всем его протяжении (G1-, S-, G2- и M-фазы). Ki-67 отсутствует только в G0-периоде. Активно пролиферирующие опухолевые клетки представляют собой «фракцию роста» новообразования. Проллиферативная активность является ведущим фактором как в механизме злокачественной трансформации клеток, так и в биологическом поведении уже возникших опухолей. Это одна из наиболее важных характеристик фенотипа опухоли, в значительной степени определяющая скорость роста новообразования, риск метастазирования, потенциальный ответ на лечебные мероприятия и исход онкологического заболевания. Оценивать пролиферативную активность

опухолевых клеток необходимо не только для определения биологических характеристик опухолей, но и для селективного подхода к выбору терапии. Индекс пролиферативной активности в различных опухолях имеет разные значения, являясь при этом независимым прогностическим признаком, определяющим клиническое течение и прогноз заболевания. При Ki-67 <15 % опухоль считается менее агрессивной, при показателе >30 % – высокоагрессивной. При высоком уровне Ki-67 опухоль с более высокой вероятностью ответит на химиотерапевтическое лечение. При низком его уровне опухоль (например, молочной железы) при определенных условиях лучше отреагирует на гормонотерапию.

Современные принципы повышения чувствительности опухоли к терапевтическому воздействию противораковых препаратов. Стволовые опухолевые клетки рака молочной железы

Главным вопросом всей онкологической клинической практики является повышение эффективности терапевтических подходов к лечению, что в первую очередь зависит от чувствительности опухоли к проводимым обработкам. В злокачественных опухолях молочной железы всегда присутствует популяция стволовых опухолевых клеток. Именно эти клетки определяют формирование метастазов, отвечают за прогрессию заболевания и рецидивы после проведенного лечения. Способы повышения чувствительности именно этих клеток к терапевтическому воздействию являются краеугольным камнем всей онкологии.

Повышение общей чувствительности опухоли к терапевтическому воздействию достигается несколькими, хорошо зарекомендовавшими себя в клинической практике, подходами.

Одним из вариантов повышения общей чувствительности опухоли к лечению является применение цитостатиков в уплотненных режимах, при которых интенсификация терапии достигается за счет сокращения интервала между циклами химиотерапии с 3 до 2 нед. Такие терапевтические режимы обычно проводят с использованием колониестимулирующего фактора для обеспечения защиты кроветворения.

Другим путем улучшения результатов лечения, особенно у пациентов с высокими факторами риска развития рецидивов, является внедрение в схемы лечения новых химиопрепаратов.

Эндокринная терапия также обеспечивает высокий уровень ответа опухоли, что является положительным прогностическим критерием. При этом известно, что уровень токсичности эндокринных препаратов значительно ниже уровня токсичности алкилирующих цитостатиков, что очень важно для определенной категории больных.

Важным терапевтическим направлением в современной онкологической практике является использование различных таргетных препаратов, направленных на общие метаболические пути опухолевых клеток. Используются ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста (цетуксимаб) и ингибиторы ангиогенеза (бевацизумаб). Перспективным оказалось изучение ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). Семейство PARP состоит из 17 членов, PARP1 и PARP2 участвуют в репарации ДНК. Соответственно ингибирование PARP усиливает антипролиферативную активность агентов, повреждающих ДНК, особенно в случае мутации в генах *BRCA1/2*. В рандомизированном исследовании II фазы было показано, что ингибитор PARP инипариб (BSI-201) достоверно повышал эффективность комбинации гемцитабина с карбоплатином при трижды негативном метастатическом РМЖ [71]. Олапариб был одобрен FDA в январе 2018 г. для лечения метастатического РМЖ пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2*. Интересно, что у женщин – носительниц мутаций в гене *BRCA1*, чаще развивается трижды негативный РМЖ, в то время как женщины с мутацией в *BRCA2* склонны к развитию гормон-рецептор-положительного РМЖ с отсутствием экспрессии HER2 [72].

Как показывают исследования последних лет, рак как болезнь гораздо более сложна, чем представлялось ранее. Основным в непредсказуемости ответа болезни на различные терапевтические воздействия и связанной с этим сложности в лечении злокачественных новообразований является тот факт, что сообщество опухолевых клеток неоднородно, и в нем существует популяция обнаруженных в конце прошлого столетия «неубиваемых» стволовых опухолевых клеток, обладающих немислимым потенциалом выживания и размножения. Элиминация стволовых опухолевых клеток может определять эффективность противораковой терапии.

Предположение о существовании стволовой опухолевой клетки было впервые выдвинуто в работах J.E. Dick и соавт. [73, 74], где было показано, что только незначительное количество CD34+CD38– клеток, выделенных из крови больных лейкемией, имеют перевивочный потенциал. Остальные клетки оказались не в состоянии индуцировать развитие рака. В дальнейшем это предположение получило свое подтверждение в исследованиях, проведенных на опухолях различной этиологии [75–82].

Основными «академическими» свойствами, характерными для стволовых опухолевых клеток, являются самоподдержание в ряду неограниченного числа делений, способность производить коммитированную дочернюю клетку, обладающую высоким неконтролируемым пролиферативным потенциалом, но не способную инициировать новую опухоль, устойчивость

к многократной пересадке с сохранением гистологических характеристик опухоли.

Представление о существовании стволовой опухолевой клетки ставит основной вопрос, связанный с возможностью терапевтического изменения статуса опухолевой клетки или ее прямой элиминации. Первым и необходимым условием целевого воздействия на стволовую опухолевую клетку является ее индивидуализация в массе опухолевых клеток.

Существует несколько подходов и методов идентификации стволовых опухолевых клеток. Наиболее принятыми считаются метод лимитирующих разведений (LDA) [83, 84] и метод формирования сфер [85]. В первом случае, используя многочисленные разведения, клеточную культуру титруют до разведения, когда при пересадке трансплантата развития опухоли не происходит. Тестирование большого числа разведений в многочисленных повторях и статистическая обработка результатов позволяют выбрать образец, содержащий одну клетку с необходимым признаком. Метод формирования сфер является классическим способом определения плюрипотентной стволовой клетки, которая в полужидкой среде формирует вокруг себя сферу из клеток-потомков. Для оценки опухолевых свойств полученных сфер используется их последующая трансплантация и цитологическая и биохимическая характеристика опухолевого графта.

В экспериментальной онкологической практике широко используются биохимические маркеры стволовых опухолевых клеток. К сожалению, до настоящего времени не обнаружены универсальные опухолевые маркеры. Наиболее широко распространенными являются CD133 (проминин-1), CD44 (рецептор для гиалуронана), CD166, CD34, CD38 (маркеры острого миелогенного лейкоза), CD138 (маркер для терминально дифференцированных В лимфоцитов), CD24 (маркер фактора эпителиальной клеточной адгезии EpcAM или ESA), B5 (ABCB5-АТФ-связывающий белок) [86].

Еще одним подходом в выявлении стволовых опухолевых клеток является их способность выбрасывать из цитоплазмы определенные липофильные флуоресцентные красители, такие как Хехст (Hoechst) 33342 или родамин-123. Эта особенность позволяет не только идентифицировать стволовые клетки при проточной цитофлуориметрии, но и собирать их для различных исследований как фракцию неокрашенных или слабоокрашенных клеток с помощью сортировки клеток.

Недавно был опубликован подход на примере 2 типов клеток MDA-MB-436 и MCF-7, позволяющий сортировать опухолевые клетки по их способности к деформации. Известно, что стволовая опухолевая клетка способна к миграции и имеет многочисленные нарушения в системах формирования актинового цитоскелета. Подверженные деформации опухолевые

клетки обладают повышенной метастазирующей способностью и способностью формировать мамосферы. С использованием метода проточной селекции по деформационной способности опухолевых клеток была получена популяция клеток, обладающая характеристиками стволовой опухолевой клетки [87].

Выявление в массе опухолевых клеток главной мишени — стволовой опухолевой клетки является приоритетной задачей, за которой с неизбежностью встает вопрос, как убить эту клетку в ее естественных условиях существования.

Свойства данных клеток таковы, что с трудом просматривается эффективная терапия, способная преодолеть «видимую неубиваемость» этого типа клеток (циркулирующие опухолевые клетки, диссеминированные опухолевые клетки, везикулярные щиты, обратный эффект Варбурга) [88, 89]. Стволовые опухолевые клетки, как полагают, участвуют в повторном появлении рака благодаря своим туморогенным свойствам и поддержанию резистентности ко многим обычным терапевтическим воздействиям [90]. Это подкрепляет предположение, что они могут не реагировать на традиционную терапию и вызывать постоянное появление рака. Показано, что стволовые клетки рака груди, растущие в культуре, оказались резистентными к химиотерапевтическим агентам [91], а стволовые опухолевые клетки из лейкемии оказались резистентными к химиотерапевтическим лекарствам, даунорубину и Ara-C [92]. Стволовые опухолевые клетки из поджелудочной железы и толстого кишечника также резистентны к химиотерапии [78], а некоторые

стволовые опухолевые клетки резистентны к радиации [93, 94]. Более того, пациенты с РМЖ обнаруживали более высокую долю клеток со свойствами стволовых опухолевых клеток после химиотерапии [95], указывая тем самым, что терапия может оказаться менее эффективной в отношении убийства стволовых опухолевых клеток, хотя она элиминирует остальные опухолевые клетки.

Механизмы резистентности к лекарствам у стволовых опухолевых клеток изучены недостаточно, но возможные объяснения включают избыточную экспрессию белков, которые откачивают лекарство из клеток, энзимы, которые метаболизируют лекарства, или антиапоптотические белки [96]. В связи с этим разработка целевых, направленных на стволовые опухолевые клетки способов и создание новых препаратов, позволяющих провести полное уничтожение стволовых опухолевых клеток, являются актуальной задачей, а нахождение адекватных методов терапии позволит сделать скачок в лечении злокачественных опухолей.

В последнее время в стволовых опухолевых клетках РМЖ выявляются специфические для них сигнальные каскады, такие как Notch, Wnt, Hippo и Hedgehog, что открывает новые перспективы для таргетной терапии [97].

Таким образом, в настоящее время существует широкий спектр подходов, направленных на диагностику и лечение РМЖ. Как нам кажется, только сочетание адекватных подтипу РМЖ процедур диагностического и клинического характера будет определять успешность лечения этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;103:356–87. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.
2. Stewart B.W., Wild C. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. *World Cancer Rep* 2014.
3. Cheng Y.C., Ueno N.T. Improvement of survival and prospect of cure in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2012;19:191–9. DOI: 10.1007/s12282-011-0276-3.
4. Mackey J.R., Martin M., Pienkowski T. et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:72–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70525-9.
5. Kuraparthi S., Reddy K.M., Yadagiri L.A. et al. Epidemiology and patterns of care for invasive breast carcinoma at a community hospital in Southern India. *World J Surg Oncol* 2007;5:56. DOI: 10.1186/1477-7819-5-56.
6. Фоменко Ю.М., Нурсейтова Р.А. Неоадьювантная химиотерапия местнораспространенного рака молочной железы. *Медицина и экология* 2016;4(81):29–37. [Fomenko Y.M., Nurseitova R.A. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Meditsina i ekologiya = Medicine and Ecology* 2016;4(81):29–37. (In Russ.)].
7. Kotsopoulos J. *BRCA* mutations and breast cancer prevention. *Cancers (Basel)* 2018;10:524. DOI: 10.3390/cancers10120524.
8. De Cicco P., Catani M.V., Gasperi V. et al. Nutrition and breast cancer: a literature review on prevention, treatment and recurrence. *Nutrients* 2019;11:1514. DOI: 10.3390/nu11071514.
9. Автомонов Д.Е., Пароконная А.А., Любченко Л.Н. и др. Клинико-морфологические характеристики и прогноз *BRCA*-ассоциированного рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2012;(1):20–3. [Avtomonov D.E., Parokonnaya A.A., Lyubchenko L.N. et al. Clinical and morphological characteristics and prognosis of *BRCA*-associated breast cancer in women of the reproductive age. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2012;(1):20–3. (In Russ.)].
10. Skouroliahou M., Grosomanidis D., Massara P. et al. Serum antioxidant capacity, biochemical profile and body composition of breast cancer survivors in a randomized Mediterranean dietary intervention study. *Eur J Nutr* 2018;57:2133–45. DOI: 10.1007/s00394-017-1489-9.
11. Liu Y., Nguyen N., Colditz G.A. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Women's*

- Heal 2015;11:65–77.
DOI: 10.2217/whe.14.62.
12. Liu M.C., Pitcher B.N., Mardis E.R. et al. PAM50 gene signatures and breast cancer prognosis with adjuvant anthracycline- and taxane-based chemotherapy: correlative analysis of C9741 (Alliance). *NPJ Breast Cancer* 2016;2:15023. DOI: 10.1038/npjbcancer.2015.23.
 13. Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Данилова Т.В. Подтипы рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;(3–4):3–18. [Pak D.D., Rasskazova E.A., Danilova T.V. Subtypes of breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2012;(3–4):3–18. (In Russ.)].
 14. Genetic Testing. Available at: <https://www.breastcancer.org/symptoms/testing/genetic>.
 15. Гришина К.А., Музаффарова Т.А., Хайленко В.А. и др. Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;12(3):36–42. [Grishina K.A., Muzaffarova T.A., Khaylenko V.A. et al. Molecular genetic markers of breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2016;12(3):36–42. (In Russ.)]. DOI: 0.17650/1994-4098-2016-12-3-36-42.
 16. Esposito A., Criscitiello C., Curigliano G. Highlights from the 14(th) St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *Ecanermedicalscience* 2015;9:518. DOI: 10.3332/ecancer.2015.518.
 17. Aleskandarany M.A., Green A.R., Benhasouna A.A. et al. Prognostic value of proliferation assay in the luminal, HER2-positive, and triple-negative biologic classes of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012;14. DOI: 10.1186/bcr3084.
 18. Sotiriou C., Neo S.-Y., McShane L.M. et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:10393–8. DOI: 10.1073/pnas.1732912100.
 19. Sørlie T., Tibshirani R., Parker J. et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418–23. DOI: 10.1073/pnas.0932692100.
 20. Prat A., Pineda E., Adamo B. et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015;24(Suppl 2):S26–35. DOI: 10.1016/j.breast.2015.07.008.
 21. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Любота Р.В. и др. Клиническое значение стволовых клеток рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2014;(3):14–9. [Schepotin I.B., Zotov A.S., Lyubota R.V. et al. The clinical significance of breast cancer stem cells. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2014;(3):14–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2014-0-3-14-19.
 22. Вторушин С.В., Завьялова М.В., Телегина Н.С. и др. Экспрессия рецепторов к половым гормонам при разных формах прогрессии инвазивного протокового рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал 2011; (приложение):30–1. [Vtorushin S.V., Zav'jalova M.V., Telegina N.S. et al. Expression of sex hormone receptors in different forms of progression of invasive ductal breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal* = Siberian Journal of Oncology 2011;(Suppl):30–1. (In Russ.)].
 23. Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.A. et al. Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295:2492. DOI: 10.1001/jama.295.21.2492.
 24. Ontario Health. Gene expression profiling tests for early-stage invasive breast cancer: a health technology assessment. *Ont Heal Technol Assess Ser* 2020;20:1–234.
 25. Mitra S., Federico L., Zhao W. et al. Rab25 acts as an oncogene in luminal B breast cancer and is causally associated with Snail driven EMT. *Oncotarget* 2016;7:40252–65. DOI: 10.18632/oncotarget.9730.
 26. Li Z.H., Hu P.H., Tu J.H. et al. Luminal B breast cancer: Patterns of recurrence and clinical outcome. *Oncotarget* 2016;7:65024–33. DOI: 10.18632/oncotarget.11344.
 27. Liu X.Y., Ma D., Xu X.E. et al. Genomic landscape and endocrine-resistant subgroup in estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative, and HER2-negative breast cancer. *Theranostics* 2018;8:6386–99. DOI: 10.7150/thno.29164.
 28. He L., Zhao S., Liu M. et al. The reciprocal influences of prognosis between two types of surgical interventions and early breast cancer patients with diverse luminal subtypes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14912. DOI: 10.1097/MD.00000000000014912.
 29. Abubakar M., Figueroa J., Ali H.R. et al. Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and Ki67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer. *Mod Pathol* 2019;32:1244–56. DOI: 10.1038/s41379-019-0270-4.
 30. Foulkes W.D., Stefansson I.M., Chappuis P.O. et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1482–5. DOI: 10.1093/jnci/djg050.
 31. Liu H., Fan Q., Zhang Z. et al. Basal-HER2 phenotype shows poorer survival than basal-like phenotype in hormone receptor-negative invasive breast cancers. *Hum Pathol* 2008;39:167–74. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.06.012.
 32. Campbell K.J., Dhayade S., Ferrari N. et al. MCL-1 is a prognostic indicator and drug target in breast cancer article. *Cell Death Dis* 2018;9. DOI: 10.1038/s41419-017-0035-2.
 33. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121:2750–67. DOI: 10.1172/JCI45014.
 34. Ellingjord-Dale M., Vös L., Tretli S. et al. Parity, hormones and breast cancer subtypes - results from a large nested case-control study in a national screening program. *Breast Cancer Res* 2017;19. DOI: 10.1186/s13058-016-0798-x.
 35. Fragomeni S.M., Sciallis A., Jeruss J.S. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2018;27:95–120. DOI: 10.1016/j.soc.2017.08.005.
 36. Tishchenko I., Milioli H.H., Riveros C. et al. Extensive transcriptomic and genomic analysis provides new insights about luminal breast cancers. *PLoS One* 2016;11. DOI: 10.1371/journal.pone.0158259.
 37. Van Grembergen O., Bizet M., De Bony E.J. et al. Portraying breast cancers with long noncoding RNAs. *Sci Adv* 2016;2. DOI: 10.1126/sciadv.1600220.
 38. Barton M., Santucci-Pereira J., Vaccaro O.G. et al. BC200 overexpression contributes to luminal and triple negative breast cancer pathogenesis. *BMC Cancer* 2019;19. DOI: 10.1186/s12885-019-6179-y.
 39. Santagata S., Thakkar A., Ergonul A. et al. Taxonomy of breast cancer based on normal cell phenotype predicts outcome. *J Clin Invest* 2014;124:859–70. DOI: 10.1172/JCI70941.
 40. Zubor P., Kubatka P., Kajo K. et al. Why the gold standard approach by mammography demands extension by multiomics? Application of liquid biopsy mirna profiles to breast cancer disease management. *Int J Mol Sci* 2019;20. DOI: 10.3390/ijms20122878.
 41. Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A. et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:3983–8. DOI: 10.1073/pnas.0530291100.
 42. Battula V.L., Shi Y., Evans K.W. et al. Ganglioside GD2 identifies breast cancer stem cells and promotes tumorigenesis. *J Clin Invest* 2012;122:2066–78. DOI: 10.1172/JCI59735.
 43. Yang G., Xue F., Chen X. Prognostic value of different amounts of cancer stem cells

- in different molecular subtypes of breast cancer. *Gland Surg* 2012;1:20–204. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2012.04.02.
44. Economopoulou P., Kaklamani V.G., Siziopikou K. The role of cancer stem cells in breast cancer initiation and progression: potential cancer stem cell-directed therapies. *Oncologist* 2012;17(11):1394–401. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0163.
 45. Кайгородова Е.В. Циркулирующие опухолевые клетки: клиническое значение при раке молочной железы. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2017;72:450–7. [Kaigorodova E.V. Circulating tumor cells: clinical significance in breast cancer. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* = *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2017;72(6):450–7. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn833.
 46. Иванов А.А., Попова О.П., Кузнецова А.В. и др. Стволовые опухолевые клетки при раке молочной железы. *Архив патологии* 2015;77:64–7. [Ivanov A.A., Popova O.P., Kuznetsova A.V. et al. Tumor stem cells in breast cancer. *Arhiv patologii* = *Archive of Pathology* 2015;77(5):64–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/patol201577564-67.
 47. Лобанова Л.Н. Дистанционная лучевая терапия рака молочной железы и ее влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. *Вестник Оренбургского государственного университета* 2005;(12):123–7. [Lobanova L.N. External beam radiotherapy of breast cancer and its impact on the cardiovascular system. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* = *Vestnik of the Orenburg State University* 2005;(12):123–7. (In Russ.)].
 48. Halsted W.S. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894;20:497–555. DOI: 10.1097/00000658-189407000-00075.
 49. Качанов И.В., Оганесян Ю.В., Кутуков В.В. и др. Органосохраняющие подходы к хирургическому лечению рака молочной железы. *Астраханский медицинский журнал* 2009;4(1):84–8. [Kachanov I.V., Oganessian J.V., Kutukov V.V. et al. Organ-preserving approaches to surgical treatment of breast cancer. *Astrakhan Medical Journal* 2009;4(1):84–8. (In Russ.)].
 50. Деньгина Н.В., Митин Т.В., Лихачёва А.О. 2016 год: новое в лучевой терапии злокачественных опухолей. *Практическая онкология* 2017;18:125–38. [Dengina N.V., Mitin T.V., Likhacheva A.O. 2016: New directions in radiation therapy. *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical oncology* 2017;18(1):125–38. (In Russ.)]. DOI: 10.31917/1801125.
 51. Симонов К.А., Старцева Ж.А., Слонимская Е.М. Лучевая терапия рака молочной железы с учетом факторов прогноза. *Сибирский онкологический журнал* 2015;1(1):76–83. [Simonov K.A., Startseva Z.A., Slonimskaya E.M. Radiation therapy of breast cancer with account prognostic factors. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal* = *Siberian journal of oncology*. 2015;1(1):76–83. (In Russ.)].
 52. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Trans Medico-Chirurgical Soc Edinburgh* 1896;15:153–79.
 53. Moo T.A., Sanford R., Dang C. et al. Overview of breast cancer therapy. *PET Clin* 2018;13:339–54. DOI: 10.1016/j.cpet.2018.02.006.
 54. Широкий В.П. Перспективы гормональной терапии рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2006;(3):39–43. [Shirokiy V.P. Prospects of hormonal therapy for breast cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = *Tumors of female reproductive system* 2006;(3):39–43. (In Russ.)].
 55. Тюляндин С.А. Химиотерапия диссеминированного рака молочной железы. *Практическая онкология* 2000;(2):3–11. [Tulyandin S.A. Chemotherapy for disseminated breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical oncology* 2000;(2):3–11. (In Russ.)].
 56. Swerdlow A.J., Jones M.E., Brewster D.H. et al. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: A case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:375–84. DOI: 10.1093/jnci/dji057.
 57. Сазонов С.В., Казанцева Н.В. Рак молочной железы. Современное содержание понятий: лечебный патоморфоз, ответ опухоли на химиотерапию, морфологический регресс опухоли, прогноз заболевания. *Вестник Уральской медицинской академической науки* 2016;(3):85–96. [Sazonov S.V., Kazantseva N.V. Mammary cancer. Modern concepts of contents: medical pathomorphosis, tumor response to chemotherapy, morphological tumor regression, prognosis. *Vestnik Uralskoy medicinskoy akademicheskoy nauki* = *Journal of Ural Medical Academic Science* 2016;(3):85–96. (In Russ.)]. DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-85-96.
 58. Переводчикова Н.И. Неoadъювантная терапия больных местнораспространенным неоперабельным раком молочной железы. Эффективная фармакотерапия. *Онкология, гематология и радиология* 2012;(1):21–5. [Perevodchikova N.I. Neoadjuvant therapy for patients with locally advanced inoperable breast cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya onkologiya, gematologiya i radiologiya* = *Effective pharmacotherapy. Oncology, Hematology and Radiology* 2012;(1):21–5. (In Russ.)].
 59. Zardavas D., Piccart M. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *Annu Rev Med* 2015;66:31–48. DOI: 10.1146/annurev-med-051413-024741.
 60. Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Крамская Л.В. Эволюция адъювантной химиотерапии при раке молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2014;3(1):37–44. [Bolotina L.V., Deshkina T.I., Kramskaya L.V. Evolution of adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena* = *P.A. Herzen Journal of Oncology* 2014;3(1):37–44. (In Russ.)]. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605268.
 61. Martin M., Villar A., Sole-Calvo A. et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a. *Ann Oncol* 2003;14:833–42. DOI: 10.1093/annonc/mdg260.
 62. Stewart D.A., Paterson A.H.G., Ruether J.D. et al. High-dose mitoxantrone-vinblastine-cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation for stage III breast cancer: final results of a prospective multicentre study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2005;16:1463–8. DOI: 10.1093/annonc/mdi268.
 63. Perez E.A. Adjuvant therapy approaches to breast cancer: should taxanes be incorporated? *Curr Oncol Rep* 2003;5:66–71.
 64. Gonzalez-Angulo A.M., Walters R., Broglio K. et al. Using response to primary chemotherapy to select postoperative therapy: long-term results from a prospective phase II trial in locally advanced primary breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8:516–21. DOI: 10.3816/CBC.2008.n.063.
 65. Wolmark N., Wang J., Mamounas E. et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;96:102. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469.
 66. Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.F. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678–85. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2421.
 67. Carey L.A., Dees E.C., Sawyer L. et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007;13:2329–34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1109.

68. Jones R.L., Salter J., A'Hern R. et al. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:315–23. DOI: 10.1007/s10549-009-0329-x.
69. Tanei T., Shimomura A., Shimazu K. et al. Prognostic significance of Ki67 index after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:155–61. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.10.009.
70. Wada N., Asaga S., Yamauchi C. et al. Breast cancer patients with neoadjuvant chemotherapy have a different clinical significance of the Ki-67 expression before and after the treatment. *Cancer Res* 2010;70:P3–10–28. DOI: 10.1158/0008-5472.SABCS10-P3-10-28.
71. O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J. et al. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/ carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3–3. DOI: 10.1200/jco.2009.27.18s.3.
72. McCann K.E., Hurvitz S.A. Advances in the use of PARP inhibitor therapy for breast cancer. *Drugs Context* 2018;7. DOI: 10.7573/dic.212540.
73. Lapidot T., Sirard C., Vormoor J. et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994;367:645–8. DOI: 10.1038/367645a0.
74. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997;3:730–7.
75. Collins A.T., Berry P.A., Hyde C. et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005;65:10946–51. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2018.
76. Ricci-Vitiani L., Lombardi D.G., Pilozzi E. et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007;445:111–5. DOI: 10.1038/nature05384.
77. Prince M.E., Sivanandan R., Kaczorowski A. et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104:973–8. DOI: 10.1073/pnas.0610117104.
78. Hermann P.C., Huber S.L., Herrler T. et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 2007;1:313–23. DOI: 10.1016/j.stem.2007.06.002.
79. Schatton T., Murphy G.F., Frank N.Y. et al. Identification of cells initiating human melanomas. *Nature* 2008;451:345–9. DOI: 10.1038/nature06489.
80. Yang Z.F., Ho D.W., Ng M.N. et al. Significance of CD90+ cancer stem cells in human liver cancer. *Cancer Cell* 2008;13:153–66. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.01.013.
81. Eramo A., Lotti F., Sette G. et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death Differ* 2008;15:504–14. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402283.
82. Curley M.D., Therrien V.A., Cummings C.L. et al. CD133 expression defines a tumor initiating cell population in primary human ovarian cancer. *Stem Cells* 2009;27:2875–83. DOI: 10.1002/stem.236.
83. Hu Y., Smyth G.K. ELDA: extreme limiting dilution analysis for comparing depleted and enriched populations in stem cell and other assays. *J Immunol Methods* 2009;347:70–8. DOI: 10.1016/j.jim.2009.06.008.
84. Frisan T., Levitsky V., Masucci M. Limiting dilution assay. *Methods Mol Biol* 2001;174:213–6. DOI: 10.1385/1-59259-227-9:213.
85. Cao L., Zhou Y., Zhai B. et al. Sphere-forming cell subpopulations with cancer stem cell properties in human hepatoma cell lines. *BMC Gastroenterol* 2011;11:71. DOI: 10.1186/1471-230X-11-71.
86. O'Brien C.A., Kreso A., Jamieson C.H.M. Cancer stem cells and self-renewal. *Clin Cancer Res* 2010;16:3113–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2824.
87. Zhang Z., Zhang X., Newman K. et al. MicroRNA regulation of oncolytic adenovirus 6 for selective treatment of castration-resistant prostate cancer. *Mol Cancer Ther* 2012;11:2410–8. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0157.
88. Jinesh G.G., Choi W., Shah J.B. et al. Blebbishields, the emergency program for cancer stem cells: sphere formation and tumorigenesis after apoptosis. *Cell Death Differ* 2013;20:382–95. DOI: 10.1038/cdd.2012.140.
89. Тупицын Н.Н. Циркулирующие и диссеминированные раковые клетки при раке молочной железы и раке яичников. *Онкогинекология* 2013;(1):12–8. [Tupitsyn N.N. Circulating and disseminated tumor cells in breast cancer and ovarian cancer. *Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2013;(1):12–8. (In Russ.)].
90. Zhou J., Chen Q., Zou Y. et al. Stem cells and cellular origins of breast cancer: Updates in the rationale, controversies, and therapeutic implications. *Front Oncol* 2019;9:820. DOI: 10.3389/fonc.2019.00820.
91. Wright M.H., Calcagno A.M., Salcido C.D. et al. Brca1 breast tumors contain distinct CD44+/CD24– and CD133+ cells with cancer stem cell characteristics. *Breast Cancer Res* 2008;10:R10. DOI: 10.1186/bcr1855.
92. Ailles L.E., Weissman I.L. Cancer stem cells in solid tumors. *Curr Opin Biotechnol* 2007;18:460–6. DOI: 10.1016/j.copbio.2007.10.007.
93. Bao S., Wu Q., McLendon R.E. et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 2006;444:756–60. DOI: 10.1038/nature05236.
94. Phillips T.M., McBride W.H., Pajonk F. The response of CD24(–/low)/CD44+ breast cancer-initiating cells to radiation. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1777–85. DOI: 10.1093/jnci/djj495.
95. Yu F., Yao H., Zhu P. et al. let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell* 2007;131:1109–23. DOI: 10.1016/j.cell.2007.10.054.
96. Wicha M.S. Cancer stem cell heterogeneity in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008;10:105. DOI: 10.1186/bcr1990.
97. Crabtree J.S., Miele L. Breast cancer stem cells. *Biomedicines* 2018;6. DOI: 10.3390/biomedicines6030077.

Вклад авторов

Д.Н. Стрункин: анализ научной работы, составление черновика рукописи;

В.В. Конончук: анализ научной работы;

Л.Ф. Гуляева: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

С.С. Богачев: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи;

А.С. Проскурина: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

D.N. Strunkin: performing research analysis, drafting the article;

V.V. Kononchuk: performing research analysis

L.F. Gulyaeva: performing critical revision, adding valuable intellectual content;

S.S. Bogachev: developing the study concept, drafting the article;

A.S. Proskurina: performing research analysis and critical revision, adding valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authorsД.Н. Стрункин / D.N. Strunkin: <https://orcid.org/0000-0003-4357-7443>В.В. Конончук / V.V. Kononchuk: <https://orcid.org/0000-0003-4070-2421>Л.Ф. Гуляева / L.F. Gulyaeva: <https://orcid.org/0000-0002-7693-3777>С.С. Богачев / S.S. Bogachev: <https://orcid.org/0000-0002-2019-9382>А.С. Проскурина / A.S. Proskurina: <https://orcid.org/0000-0002-7650-4331>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Финансирование.** Исследование было поддержано бюджетным финансированием по теме государственного задания № FWNR-2022-0016. Анализ современных подходов к диагностике подтипов рака молочной железы проведен при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-15-00319 «Поиск новых мишеней канцерогенеза молочной железы с помощью микроРНК»).**Financing.** The study was supported by state funding on the topic of state assignment No. FWNR-2022-0016. The analysis of modern approaches to diagnosing breast cancer subtypes was carried out with the support of the Russian Science Foundation (grant no. 19-15-00319 “Search for new targets of breast carcinogenesis using microRNA”).

Современный взгляд на вопросы дифференциальной ультразвуковой диагностики гиперэхогенных доброкачественных образований молочных желез

Т.Ю. Данзанова^{1, 2}, Г.Т. Синюкова¹, П.И. Лепэдату¹, Е.А. Гудилина¹, Е.В. Ковалева³, И.В. Колядина⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

³ООО «ПЭТ-Технологии Балашиха»; Россия, 143900 Балашиха, ул. Карбышева, 6б;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Татьяна Юрьевна Данзанова danzanova@yandex.ru

В представленном обзоре показан современный взгляд на вопросы дифференциальной ультразвуковой диагностики гиперэхогенных доброкачественных образований молочных желез. Отмечены основные ультразвуковые семиотические признаки наиболее распространенных очаговых доброкачественных структур в сопоставлении с данными гистопатологического анализа.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование молочных желез, доброкачественные образования молочных желез, гиперэхогенные образования молочных желез, лимфатические узлы

Для цитирования: Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И. и др. Современный взгляд на вопросы дифференциальной ультразвуковой диагностики гиперэхогенных доброкачественных образований молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):40–7. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-40-47.

A modern view at the differential ultrasound diagnosis of hyperechoic benign tumors of the breast

T. Yu. Danzanova^{1, 2}, G. T. Sinyukova¹, P. I. Lepedatu¹, E. A. Gudilina¹, E. V. Kovaleva³, I. V. Kolyadina⁴

¹N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

³LLC "PET-Technology"; 6B Karbysheva St., Balashikha 143900, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Tatyana Yurevna Danzanova danzanova@yandex.ru

The present review shows a modern view on ultrasound differential diagnosis of hyperechoic benign breast lesions. The main ultrasound semiotic signs of the most common focal benign structures are noted, in comparison with the data of histopathological analysis.

Key words: breast ultrasound, benign breast lesions, hyperechoic breast lesions

For citation: Danzanova T. Yu., Sinyukova G. T., Lepedatu P. I. et al. A modern view at the differential ultrasound diagnosis of hyperechoic benign tumors of the breast. Oukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(1):40–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-40-47.

Введение

Гиперэхогенные образования молочной железы — это образования, эхогенность которых превышает таковую подкожной жировой клетчатки или равна таковой фиброгланулярной паренхимы [1]. Структура их характеризуется полиморфизмом: различная форма и контуры; неотчетливые границы с окружающими тканями; однородно гомогенные; неоднородные с гиперэхогенными включениями; возможна локализация в просвете кист и протоков. Гиперэхогенность образований имеет различное гистологическое происхождение и чаще всего представлена сгруппированными адипоцитами, фиброзной капсулой, отложением солей кальция, выраженным отеком и различными инородными включениями, такими как воздух и рентгенконтрастные метки [1]. Частота встречаемости данной эхогенности (патологии) крайне мала. Так, например, в исследовании S.Y. Nam и соавт. (2015) [2] было включено 16416 пациенток, из которых только у 103 (0,6 %) выявленные образования молочных желез имели гиперэхогенную структуру. Из этих 103 гиперэхогенных узлов злокачественную природу подтвердили в 5 (4,9 %) случаях [2]. А. Linda и соавт. (2011) в ретроспективном обзоре 4511 верифицированных образований показали, что 25 (0,6 %) образований были гиперэхогенными [3]. Сам термин «гиперэхогенность» применительно к молочной железе ассоциируется с доброкачественностью образований с высокой прогностической ценностью отрицательного результата [4–7]. К наиболее распространенным доброкачественным образованиям с повышенной эхогенностью относятся инволютивные, посттравматические и постлучевые фиброзные изменения молочной железы, аденоз, липомы, силиконовые гранулемы, гамартомы, олеогранулемы (участки жирового некроза), лактоцеле, различные воспалительные изменения молочной железы (отек, абсцесс) [8]. Представленные выше доброкачественные патологические изменения тканей молочной железы на основании их ультразвуковой картины можно разделить

на несколько подгрупп: 1) гомогенные гиперэхогенные образования; 2) гетерогенные гиперэхогенные образования (смешанная гипер-гипоэхогенная структура); 3) образования с гиперэхогенными включениями.

Гомогенные гиперэхогенные образования

Постлучевой фиброз молочной железы. Постлучевой фиброз молочной железы — долгосрочное осложнение лучевой терапии со стороны здоровых тканей. Его характеристикой является стойкая активация миофибробластов, приводящая к нарушению пропорций и ремоделированию гиперплазии внеклеточного матрикса, содержащего коллаген. Процесс формирования постлучевого фиброза включает высвобождение активных форм кислорода, повреждение микрососудов, привлечение воспалительных клеток и активацию миофибробластов [9]. Локальный, или очаговый, фиброз представляет собой разрастание соединительной ткани вследствие ускоренного синтеза коллагена. При ультразвуковом исследовании данные патологические изменения молочной железы визуализируются как бессосудистые гиперэхогенные участки с четким неровным контуром в области перенесенной травмы или лучевого воздействия (рис. 1).

Липома молочной железы. Липома — наиболее часто встречающееся гиперэхогенное образование молочных желез, локализующееся поверхностно, в жировой ткани. Гистологическая картина представлена зрелыми адипоцитами, четко ограниченными тонковолокнистой капсулой. Липомы представляют собой мягкие, плохо пальпируемые, смещающиеся образования [6, 8] (рис. 2).

Силиконовые гранулемы молочной железы. Силиконовые гранулемы (гелеома/силиконома) — это воспалительная резорбционная гранулема, возникшая вследствие контакта со свободными каплями геля/силикона при нарушении целостности гелевого эндопротеза молочной железы или при инъекционном

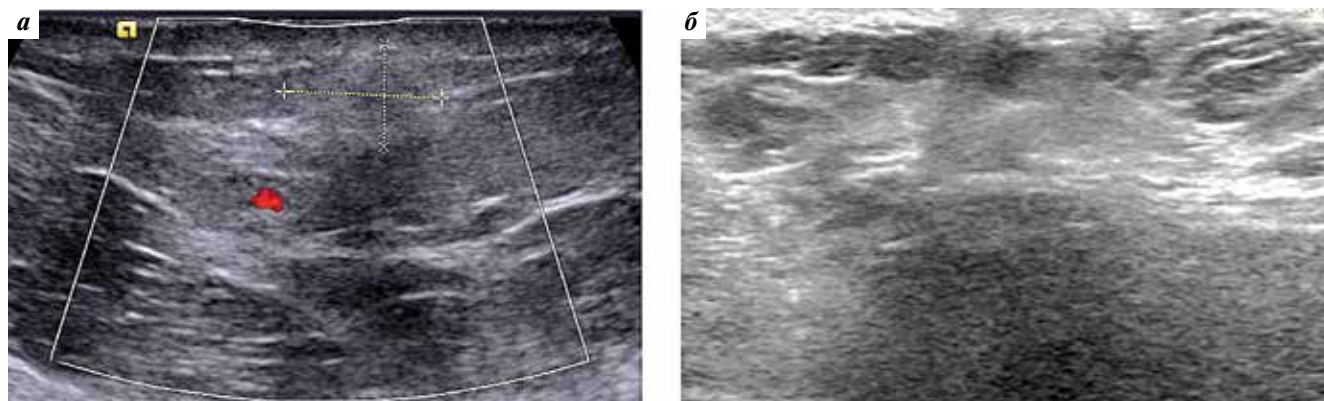


Рис. 1. Локальные фиброзные изменения ткани молочной железы: а — посттравматический фиброз; б — постлучевой фиброз
Fig. 1. Local fibrous changes in breast tissue: а — post-traumatic fibrosis; б — post-radiation fibrosis

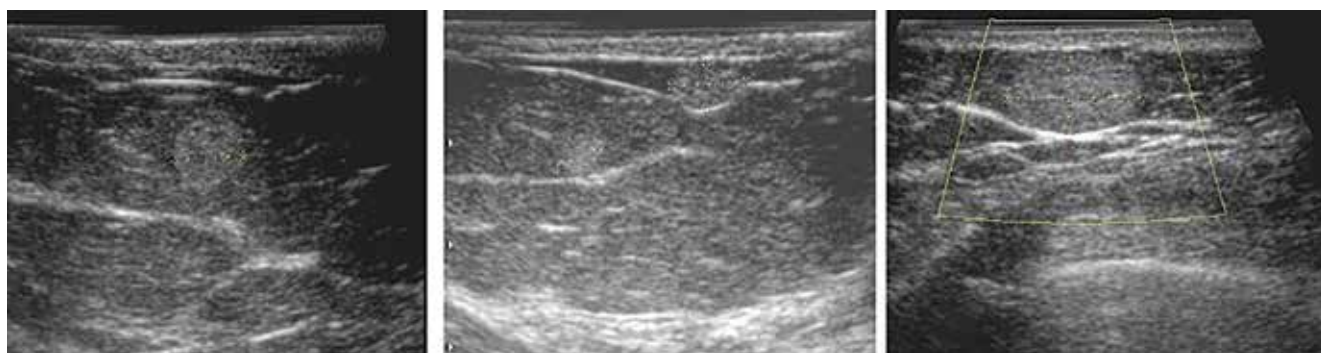


Рис. 2. Липомы в подкожной жировой клетчатке молочных желез

Fig. 2. Lipomas in the subcutaneous fat of the breast

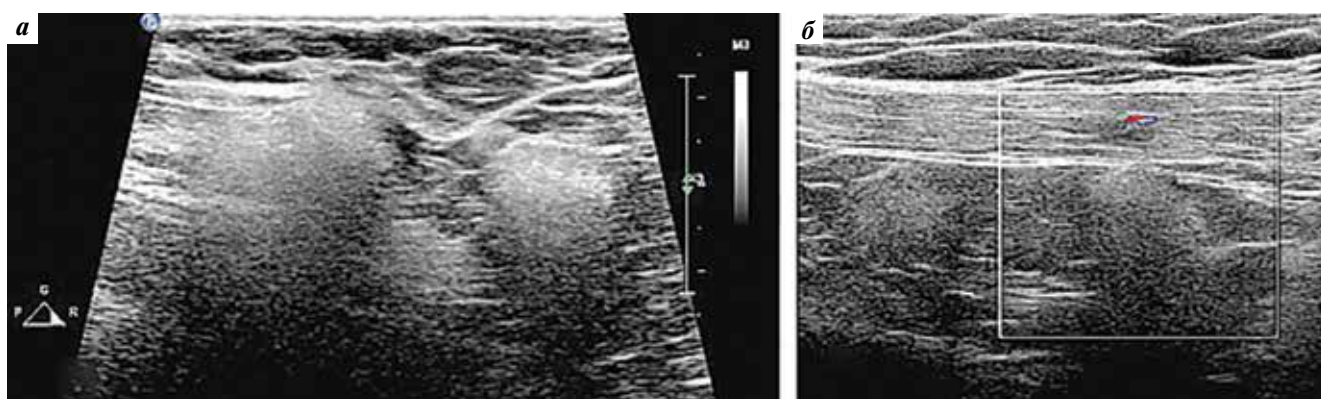


Рис. 3. Силиконовые гранулемы: а — в ткани молочной железы; б — в мягких тканях подмышечной области

Fig. 3. Silicone granulomas: a — in breast tissue; б — in soft tissue of the axillary region

введении силикона. Ультразвуковая картина представлена гиперэхогенным образованием с ровным и четким контуром, содержащим тонкие эхосигналы в виде «снежной бури», маскирующим все задние структуры в результате дистального затухания ультразвуковой волны [6] (рис. 3).

Гетерогенные гиперэхогенные образования

Гамартома молочной железы. Гамартома — редкое доброкачественное образование, состоящее из железистой, жировой и соединительной тканей в различных пропорциях [6]. Гамартomas наиболее часто встречаются у женщин среднего возраста в виде безболезненных, легко смещаемых при пальпации структур [8]. При ультразвуковом исследовании в серошкальном В-режиме гамартома отображается в виде овального образования с гипер- или изоэхогенной периферической зоной (псевдокапсулой, формирующейся вследствие сдавления окружающих тканей) [5, 8, 10] (рис. 4). Эхогенность данного образования схожа с эхогенностью неизмененной ткани молочной железы и зависит от соотношения жирового и эпителиального компонентов [8, 11].

Интрамаммарные лимфатические узлы. Интрамаммарные лимфатические узлы с инволютивными

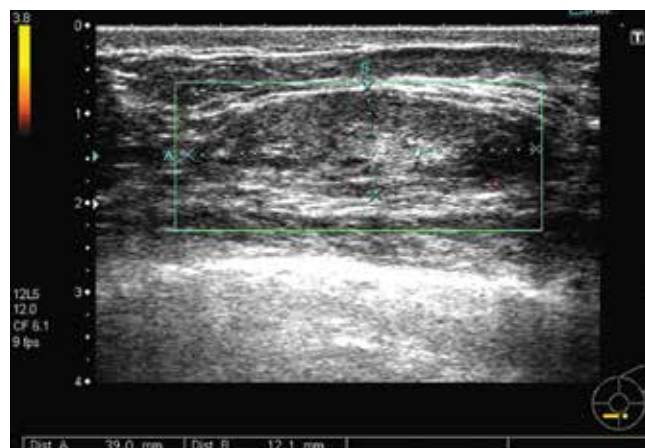


Рис. 4. Гамартома левой молочной железы

Fig. 4. Hamartoma of the left breast

изменениями относятся к группе подмышечных лимфатических узлов и часто обнаруживаются глубоко в латеральных отделах молочной железы. Их структура не отличается от таковой лимфатических узлов в других регионарных зонах и в норме представлена гипоехогенным корковым веществом толщиной не более 3 мм и гиперэхогенным синусом с возможным наличием единичных линейных сосудов (рис. 5). Инволютивные

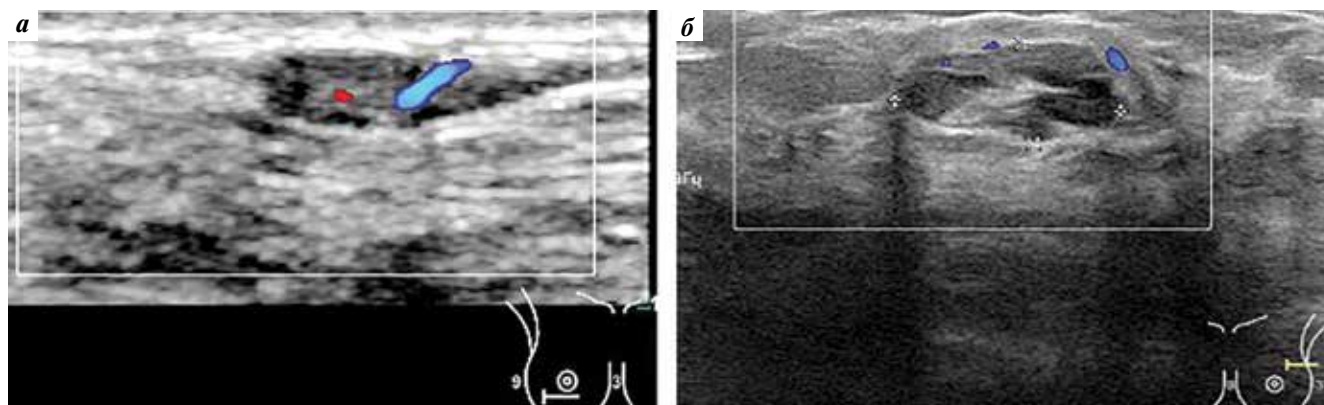


Рис. 5. Неизмененные интрамаммарные лимфатические узлы: а — латерально в нижненаружном квадранте правой молочной железы; б — латерально в верхненаружном квадранте левой молочной железы

Fig. 5. Intact intramammary lymph nodes: а — laterally in the lower right breast quadrant; б — laterally in the upper left breast quadrant

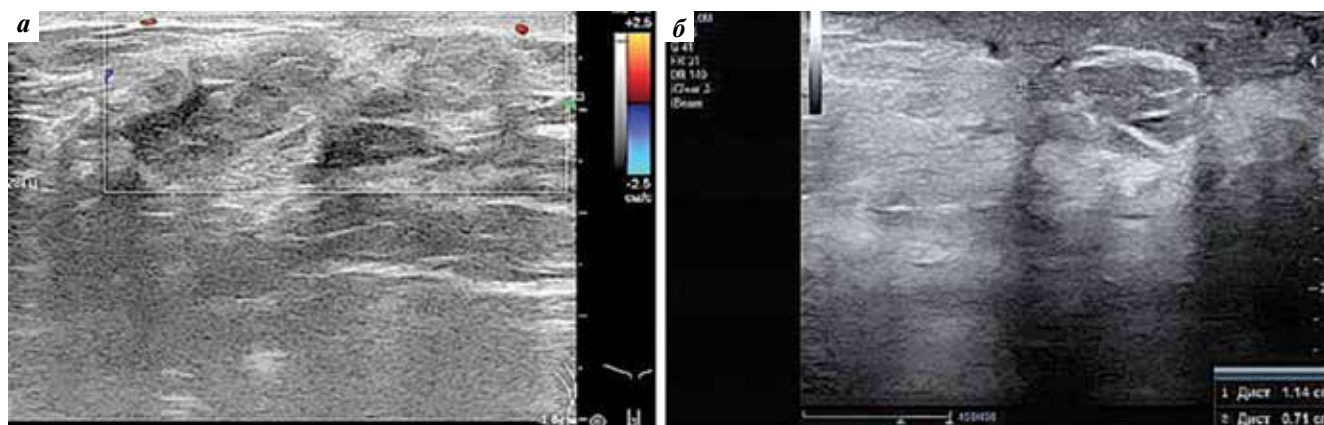


Рис. 6. Жировой некроз ткани молочной железы: а — участок жирового некроза правой молочной железы в послеоперационном периоде; б — олеогранулема в области послеоперационного рубца после секторальной резекции левой молочной железы и лучевой терапии

Fig. 6. Fat necrosis of breast tissue: а — site of postoperative fat necrosis in the right breast; б — oleogranuloma in the area of postoperative scar after sectoral resection of the left breast and radiotherapy

изменения лимфатических узлов характеризуются увеличением гиперэхогенного жирового компонента в синусе [12, 13].

Жировой некроз ткани молочной железы. Жировой некроз (олеогранулема, жировая киста) является результатом прямой травмы, инфекции, операции или радиотерапии. Повреждение капилляров может привести к потере кровоснабжения локального участка жировой клетчатки с развитием реактивного воспаления. Позже начинается процесс фибрирования с формированием рубцовой ткани. В дальнейшем на участке жирового некроза могут откладываться соли кальция, вызывая обызвествление. Ультразвуковая картина олеогранулем варьируется и представлена солидными гиперэхогенными образованиями или образованиями с кистозными участками в структуре, а также простыми или сложными кистами с солидным бессосудистым компонентом (рис. 6, 7). При цветовом доплеровском картировании олеогранулемы аваскулярны [6]. Жидкостные включения визуализируются

в сравнительно раннем послеоперационном периоде — 6–12 мес после операции. При длительном существовании олеогранулем структура становится неоднородной за счет кальцинации, с дорсальной акустической тенью, обычно развивается через 1,5 года после травмы (рис. 8).

Лактоцеле. Лактоцеле представляет собой застой молока, возникший вследствие проксимальной обструкции млечных протоков, с последующим присоединением воспаления при лактации или в раннем постлактационном периоде [6, 14]. Для ультразвуковой картины данного осложнения характерно наличие неотчетливых образований смешанной структуры с гиперэхогенными включениями за счет содержания жира и кальция в молоке (рис. 9). Сосудистый рисунок может быть усилен.

Гиперэхогенные образования с гиперэхогенными включениями

Кальцинированные фиброаденомы молочной железы. Фиброаденома — наиболее распространенное

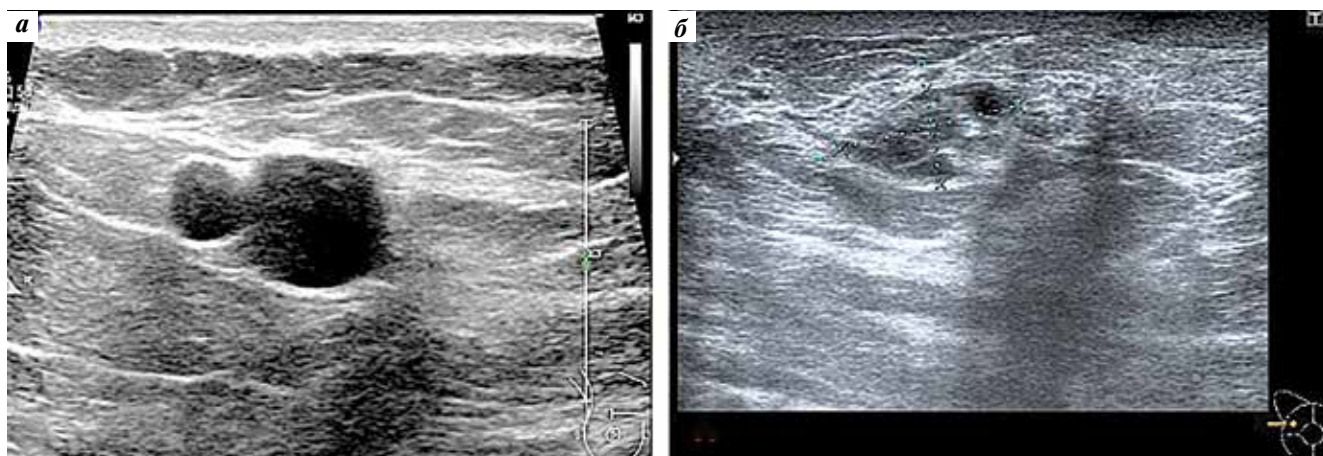


Рис. 7. Жировой некроз ткани молочной железы: а — олеогранулема в виде простой кисты (жировая киста); б — олеогранулема неоднородной солидной структуры с кистозными включениями

Fig. 7. Fat necrosis of breast tissue: а — oleogranuloma in the form of a simple cyst (fatty cyst); б — oleogranuloma with a heterogeneous solid structure and cystic inclusions

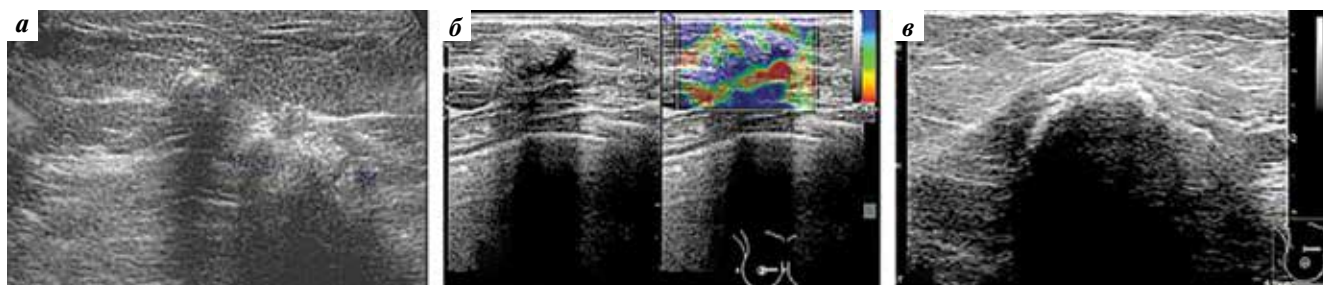


Рис. 8. Кальцинированные послеоперационные олеогранулемы с акустической тенью (а–в). При компрессионной эластографии картируется жестко-неоднородная структура (б)

Fig. 8. Calcified postoperative oleogranulomas with an acoustic shadow (а–в). Compression elastography demonstrates a rigid inhomogeneous structure (б)

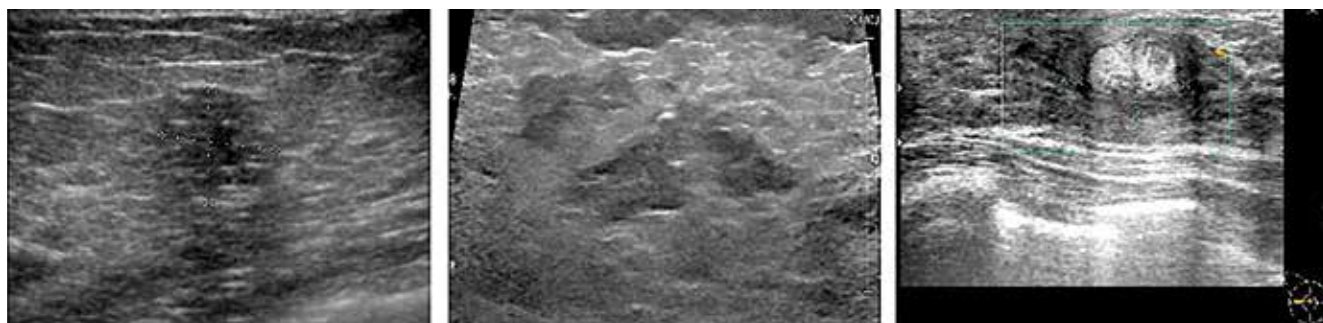


Рис. 9. Лактоцеле

Fig. 9. Lactocele

доброкачественное образование молочных желез у молодых женщин со средним возрастом 25 лет на момент постановки диагноза [15, 16]. Вместе с менее распространенными доброкачественными образованиями фиброаденомы классифицируются как пролиферативные изменения тканей молочной железы без атипии. Гиперэхогенные фиброаденомы возникают с нарушением пропорций эпителиальных и стромальных элементов, а именно с умень-

шением числа первых и увеличением числа вторых. По мере дегенерации фиброаденом наблюдаются внутренние грубые (по типу «попкорн») или периферические (знак ореола) кальцификации [17]. Особенностью длительно существующих фиброаденом является склонность их стромы к обызвествлению от периферии к центру или появлению макрокальцинатов, что необходимо принимать во внимание при проведении дифференциальной диагностики



Рис. 10. Инволютивные изменения длительно существующих фиброаденом, представленные обызвествлением и гиалинозом

Fig. 10. Involutional changes of long-existing fibroadenomas, represented by calcification and hyalinosis



Рис. 11. Внутрипротоковые папилломы

Fig. 11. Intraductal papillomas

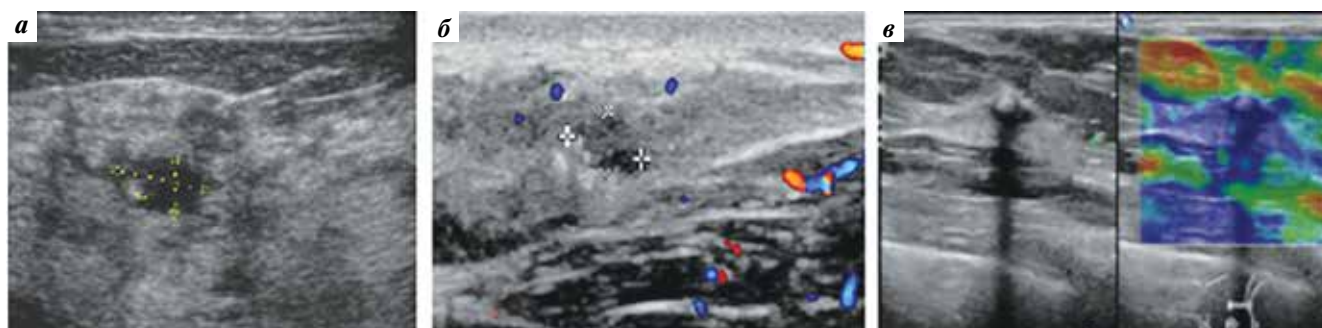


Рис. 12. Кальцийсодержащие включения в кистах: а — анэхогенное образование в структуре молочной железы с гиперэхогенным включением в В-режиме; б — при цветовом доплеровском картировании кровотока в гиперэхогенном включении не картируется; в — при компрессионной эластографии выявляется жесткая структура гиперэхогенного включения

Fig. 12. Calcium-containing inclusions in cysts: а — anechoic formation in the breast with hyperechoic inclusion detected using the B-mode; б — Doppler color flow mapping shows no blood flow in the hyperechoic inclusion; в — compression elastography demonstrates rigid structure of the hyperechoic inclusion

между доброкачественным новообразованием и раком молочной железы (рис. 10).

Внутрипротоковая папиллома молочной железы. Внутрипротоковая папиллома — доброкачественное образование молочной железы, которое возникает вследствие активной пролиферации эпителиальных клеток млечных протоков [18]. Данная патология составляет около 5,3 % всех доброкачественных новообразований молочных желез [19, 20]. Ультразвуковые

признаки папиллом: гипер- или изоэхогенные образования в просвете расширенных протоков, при цветовом доплеровском картировании определяются единичные или множественные сосуды (рис. 11).

Кальцийсодержащие включения в кистах молочной железы. Появление неоднородного содержимого в кистах молочной железы обусловлено перенесенным воспалением в кисте, а в полости длительно существующих кист могут определяться кальцинаты. При

пункции таких кист обычно аспирируется жидкость темно-желтого или зеленого цвета. При ультразвуковом исследовании данное патологическое образование визуализируется как анэхогенная структура с четким и ровным контуром, с гиперэхогенным бессосудистым включением (рис. 12).

Таким образом, гиперэхогенные образования в молочных железах могут соответствовать широкому спектру доброкачественных изменений. При достаточной однородности структуры образований, четкости и ровности контуров, отсутствии усиления васкуляризации возрастает уверенность в постановке диагноза. Сложная гетерогенная структура, в которой гиперэхогенные участки могут быть лишь частью образования, требует проведения дифференциальной диагностики с использованием

ем рентгеновской маммографии, магнитно-резонансной томографии и инвазивных процедур [7, 17, 21, 22].

Заключение

Гиперэхогенные образования в молочных железах чаще всего соответствуют доброкачественным образованиям. Для корректного клинического подхода и дифференциальной диагностики необходимо сопоставлять данные ультразвукового исследования с данными анамнеза (лактация, состояние после операции, лучевой терапии, травмы), результатами пальпации и других методов лучевой визуализации [23–26]. От правильно установленного диагноза зависит тактика ведения пациентки: оперативное лечение, консервативная терапия или динамическое наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Berg W.A., Leung J.W.T. Diagnostic Imaging: Breast. Third edn. Elsevier, 2019.
2. Nam S.Y., Ko E.S., Han B.K. et al. Ultrasonographic hyperechoic lesions of the breast: are they always benign? Acta Radiol 2015;56(1):18–24. DOI: 10.1177/0284185113512482.
3. Linda A., Zuiani C., Lorenzon M. et al. Hyperechoic lesions of the breast: not always benign. AJR Am J Roentgenol 2011;196(5):1219–24. DOI: 10.2214/AJR.10.5260.
4. Kuba M.G., Giess C.S., Wiecezorek T.J., Lester S.C. Hyperechoic malignancies of the breast: Underlying pathologic features correlating with this unusual appearance on ultrasound. Breast J 2020;26(4):643–52. DOI: 10.1111/tbj.13501.
5. Linda A., Zuiani C., Lorenzon M. et al. The wide spectrum of hyperechoic lesions of the breast. Clin Radiol 2011;66(6):559–65. DOI: 10.1016/j.crad.2010.12.013.
6. Journo G., Bataillon G., Benchimol R. et al. Hyperechoic breast images: all that glitters is not gold! Insights Imaging 2018;9:199–209. DOI: 10.1007/s13244-017-0590-1.
7. Nassar L., Issa G., Farah Z. et al. Predictors of malignancy in hyperechoic breast lesions. J Ultrasound Med 2016;35(4):783–90. DOI: 10.7863/ultra.15.05020.
8. Ramani S.K., Rastogi A., Nair N. et al. Hyperechoic lesions on breast ultrasound: All things bright and beautiful? Indian J Radiol Imaging 2021;31(1):18–23. DOI: 10.1055/s-0041-1729124.
9. Wang B., Wei J., Meng L. et al. Advances in pathogenic mechanisms and management of radiation-induced fibrosis. Biomed Pharmacother 2020;121:109560. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109560.
10. Adrada B., Wu Y., Yang W. Hyperechoic lesions of the breast: radiologic-histopathologic correlation. AJR Am J Roentgenol 2013;200(05):W518–30. DOI: 10.2214/AJR.12.9263.
11. Bhatia M., Ravikumar R., Maurya V.K., Rai R. “Breast within a breast” sign: mammary hamartoma. Med J Armed Forces India 2015;71(04):377–9. DOI: 10.1016/j.mjafi.2015.06.009.
12. Ковалева Е.В., Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т. и др. Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика измененных лимфатических узлов при первично-множественных злокачественных опухолях, включающих рак молочной железы и лимфому. Злокачественные опухоли 2018;8(4):37–44. [Kovaleva E.V., Danzanova T.Yu., Sinyukova G.T. et al. Multiparametric ultrasound diagnosis of metastatic and lymphoproliferative changes in lymph nodes in primary-multiple malignant tumors, including breast cancer and lymphoma. Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumours 2018;8(4):37–44. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-37-44.
13. Ковалева Е.В., Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т. и др. Оценка возможностей точечной ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных и реактивных изменений поверхностных лимфатических узлов. Онкогематология 2020;15(1):59–64. [Kovaleva E.V., Danzanova T.Yu., Sinyukova G.T. et al. Evaluation of the possibilities of shear wave elastography for differentiation of lymphomatous and reactive changes of superficial lymph nodes. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(1):59–64. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-59-64.
14. Leong P.W., Chotai N.C., Kulkarni S. Imaging features of inflammatory breast disorders: A pictorial essay. Korean J Radiol 2018;19(1):5–14. DOI: 10.3348/kjr.2018.19.1.5.
15. Grandl S., Willner M., Herzen J. et al. Visualizing typical features of breast fibroadenomas using phase-contrast CT: an ex-vivo study. PLoS One 2014;9(5):e97101. DOI: 10.1371/journal.pone.0097101.
16. Pearlman M.D., Griffin J.L. Benign breast disease. Obstet Gynecol 2010;116(3):747–58. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181ee9fc7.
17. Medeiros M.M., Graziano L., de Souza J.A. et al. Hyperechoic breast lesions: anatomopathological correlation and differential sonographic diagnosis. Radiol Bras 2016;49(1):43–8. DOI: 10.1590/0100-3984.2014.0032.
18. Li X., Wang H., Sun Z. et al. A retrospective observational study of intraductal breast papilloma and its coexisting lesions: A real-world experience. Cancer Med 2020;9(20):7751–62. DOI: 10.1002/cam4.3308.
19. Wu D., Shi A.P., Song A.L., Fan Z.M. Chinese Society of Breast Surgery. Clinical practice guidelines for intraductal papilloma: Chinese Society of breast surgery (CSBrS) practice guidelines 2021. Chin Med J (Engl) 2021;134(14):1658–60. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001533.
20. Lewis J.T., Hartmann L.C., Vierkant R.A. et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. Am J Surg Pathol 2006;30:665–72. DOI: 10.1097/0000478-200606000-00001.

21. Tiang S., Metcalf C., Dissanayake D., Wylie E. Malignant hyperechoic breast lesions at ultrasound: A pictorial essay. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2016;60(4):506–13. DOI: 10.1111/1754-9485
22. Wang X.Y., Cui L.G., Huo L. Hyperechoic breast lesions on ultrasound: Easily misdiagnosed conditions. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2015;37(5):575–9. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2015.05.014.
23. Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Анализ ключевых рентгенологических характеристик раннего инвазивного рака молочной железы стадий T1a–bN0M0 и DCIS. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2021;4(1):9–19. [Alieva G.S., Korzhenkova G.P., Kolyadina I.V. Analysis of key radiological characteristics of early invasive T1a–bN0M0 breast cancer and DCIS. *Onkologicheskii zhurnal: lucheaya diagnostika, lucheaya terapiya* = *Journal of Oncology: Radiation Diagnostics and Therapy* 2021;4(1):9–19. (In Russ.)]. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-9-19.
24. Колядина И.В., Бутримова А.С., Поддубная И.В., и др. Биологические особенности протоковой карциномы *in situ*: клиническая роль и основа для индивидуализации лечения. *Современная онкология* 2021;23(2):263–8. [Kolyadina I.V., Butrimova A.S., Poddubnaya I.V. et al. Biological characteristics of ductal carcinoma *in situ*: clinical role and basis for tailored therapy. *Sovremennaya onkologiya* = *Current Oncology* 2021;23(2):263–8. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200964.
25. Колядина И.В., Данзанова Т.Ю., Хохлова С.В. и др. Современный взгляд на вопросы диагностики и верификации поражения аксиллярных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы. *Современная онкология* 2020;22(1):46–52. [Kolyadina I.V., Danzanova T.Yu., Hohlova S.V. et al. Current view on the diagnosis and verification of axillary lymph node lesions in early breast cancer. *Sovremennaya onkologiya* = *Current Oncology* 2020;22(1):46–52. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200018.
26. Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Возможности маммографии, УЗИ и МРТ в дифференциальной диагностике микрокарцином различных биологических подтипов инвазивного рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;16(4):21–34. [Alieva G.S., Korzhenkova G.P., Kolyadina I.V. Utility of mammography, ultrasound, and MRI in the differential diagnosis of microcarcinomas of various biological subtypes in invasive breast cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = *Tumors of Female Reproductive System* 2020;16(4):21–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-34.

Вклад авторов

Т.Ю. Данзанова, Г.Т. Синюкова, П.И. Лепэдату, Е.А. Гудилина, Е.В. Ковалева, И.В. Колядина: разработка дизайна работы, обзор публикаций по теме статьи, получение данных и их анализ, написание текста рукописи.

Authors' contributions

T.Yu. Danzanova, G.T. Sinyukova, P.I. Lepedatu, E.A. Gudilina, E.V. Kovaleva, I.V. Kolyadina: article design development, review of publications on the topic of the article, obtaining data and data analysis, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>

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 sponsorship.

Рак молочной железы у мужчин. Клинический пример

М.В. Киселева, С.А. Иванов, М.Н. Лунькова, И.А. Жарикова, М.С. Денисов, Е.В. Литвякова

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

Контакты: Марина Викторовна Киселева kismarvic@mail.ru

Злокачественные опухоли молочной железы у мужчин достаточно редки и требуют более углубленного изучения. Рак молочной железы у мужчин встречается в 100 раз реже, чем у женщин. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа случаев данной нозологии среди мужского населения. В статье описаны собственные наблюдения пациентов с раком молочной железы у мужской части населения и клинический случай пациента с диагнозом рака левой молочной железы cT1cN0M0, IA стадии. Приведены данные о клинико-морфологических особенностях заболевания и иммуногистохимические характеристики опухоли, а также результаты лечения.

Ключевые слова: технефит, сторожевой лимфатический узел, однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Для цитирования: Киселева М.В., Иванов С.А., Лунькова М.Н. и др. Рак молочной железы у мужчин. Клинический пример. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):48–53. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-48-53.

Breast cancer in men. A case report

M. V. Kiseleva, S. A. Ivanov, M. N. Lunkova, I. A. Zharikova, M. S. Denisov, E. V. Litvyakova

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

Contacts: Marina Viktorovna Kiseleva kismarvic@mail.ru

Malignant breast tumors in men are quite rare and require deeper investigation. Men are 100 times less likely to develop breast cancer than women. However, its incidence among men has grown over the last few years. In this article, we describe own observations of breast cancer in males and report a case of cT1cN0M0 stage 1A cancer of the left breast in a man and provide the details of clinical and morphological disease characteristics, tumor immunohistochemistry, and treatment outcome.

Key words: technetium, sentinel lymph node, single photon emission computed tomography

For citation: Kiseleva M.V., Ivanov S.A., Lunkova M.N. et al. Breast cancer in men. A case report. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(1):48–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-48-53.

Злокачественные опухоли молочной железы у мужчин достаточно редки и требуют более углубленного изучения. Рак молочной железы (РМЖ) у мужчин встречается в 100 раз реже, чем у женщин. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа случаев данной нозологии среди мужского населения [1, 2].

Статистические данные всего мира показывают склонность к увеличению заболеваемости РМЖ. Только

в Соединенных Штатах диагностируется около 2000 новых случаев ежегодно [3]. Наиболее часто РМЖ среди мужского населения встречается у жителей Западной Африки, его удельный вес составляет 2,4 %. [4]. В Европе самые высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в Дании, затем в порядке убывания следуют Норвегия, Швеция. В Японии у мужчин, как и у женщин, частота заболеваемости РМЖ в 5–6 раз ниже, чем в США и Великобритании [5].

Показатели смертности от РМЖ среди мужчин значительно ниже, чем среди женщин, и составляют 0,3 % в структуре общей смертности от онкологических заболеваний. Прогноз выживаемости одинаков у мужчин и женщин, но общая выживаемость у мужского населения ниже из-за несвоевременной постановки диагноза [6].

Данная нозология впервые была упомянута в XIV веке английским врачом Johuot Arderne, но только в 1720 г. в Нюрнберге Laurentius Iceister выпустил первую монографию с детальным описанием проявлений РМЖ у мужчин [7]. Вышеуказанные исторические данные позволяют нам заключить, что данная проблема не нова для мира медицины и остается актуальной по сей день, так как большинство публикаций, посвященных РМЖ у мужчин, основаны на сравнительно небольшом клиническом материале.

Патогенез развития онкологических опухолей молочной железы среди мужского населения до сих пор полностью не изучен, исследования данной нозологии у мужчин уступают таковым у женщин по масштабу. Тем не менее данное заболевание с каждым годом привлекает к себе все большее внимание исследователей. Вполне вероятно, что РМЖ у мужчин возникает в результате взаимодействия сопутствующих факторов риска. Следуя этой гипотезе, можно предположить, что генетические факторы риска, взаимодействуя с гормональными дисбалансами и определенными экологическими и профессиональными рисками, повышают вероятность развития онкологических заболеваний.

К основным факторам риска развития РМЖ у мужчин относятся:

1. Наследственность. Примерно у 10 % мужчин при РМЖ выявляют мутации генов *CHEK*, *BRCA1* и *BRCA2*. *BRCA1* и *BRCA2* играют ключевую роль в восстановлении ДНК и контроле основных точек клеточного цикла. Данные гены классифицируются как гены-супрессоры опухолей, т.е. они поддерживают стабильность генома и контролируют пролиферацию клеток. Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* приводят к неспособности клеток восстанавливать повреждения ДНК, что приводит к накоплению генетической нестабильности [8].
2. Эндокринная патология. Сюда относят возрастное снижение половой функции мужчины и, как следствие, гиперэстрогению [9], хронические заболевания печени (повышенный уровень эстрогена также часто наблюдается у мужчин с циррозом печени).
3. Синдром Кляйнфельтера (гинекомастия, асперматогенез, увеличенный уровень фолликулостимулирующего гормона и наличие ХХУ хромосомы характеризуются высоким риском развития РМЖ).
4. Ожирение. Повышенная масса тела увеличивает соотношение эстроген/тестостерон. Мужчины

с индексом массы тела более 30 имеют почти удвоенный риск развития заболевания.

5. Прием эстрогенов. Имеются данные о двустороннем РМЖ у мужчин, подвергшихся воздействию экзогенных эстрогенов, тех, кто лечился от рака предстательной железы, и транссексуалов, принимающих эстроген. Хотя снижение уровня тестостерона и повышение уровня эстрогена, по-видимому, повышают риск развития РМЖ, ни одно исследование не показало значительно более низких уровней тестостерона или стабильно более высоких уровней эстрогена у мужчин с РМЖ.
6. Состояние затяжного стресса [10].
7. Радиационное воздействие. Сюда относятся медицинские процедуры, требующие облучения, такие как рентгенография, рентгеноскопия, компьютерная томография, денситометрия костей. Дозы облучения от однократного применения невелики, но для тех, кто проходит повторные обследования с течением времени или проходит лечение терапевтическими дозами, кумулятивное облучение может достигать уровней, превышающих безопасные. Воздействие терапевтического ионизирующего излучения связано с повышенным риском развития РМЖ у женщин, и небольшое число исследований предполагает аналогичную ситуацию для мужчин [11]. Случайное воздействие радиации также связано с онкологическими заболеваниями и среди мужчин. Примером служит японское исследование мужской части населения выживших после атомной бомбежки, где наблюдалась зависимость «доза/реакция» между радиационным воздействием и риском развития онкологических заболеваний. При этом риск развития онкологических опухолей возрастал в 8 раз на каждый зиверт радиационного воздействия [12].

Согласно последним клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению РМЖ, показанием к генетическому консультированию является выявленный РМЖ у мужчин. На 1-м этапе проводится определение мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* CHEK2-методом полимеразной цепной реакции по 8 точкам (*BRCA1*: 185delAG; *BRCA1*: 3819delGTAAA; *BRCA1*: 3875delGTCT; *BRCA1*: 4153delA; *BRCA1*: 5382insC; *BRCA1*: 300T>G; *BRCA1*: 2080delA; *BRCA2*: 6174delT). Пациентам, у которых не выявлено мутаций в вышеуказанных генах, показано проведение более углубленного исследования (секвенирование нового поколения, next generation sequencing, NGS) [13].

Молекулярно-генетическое консультирование позволяет подтвердить молекулярно-генетический диагноз наследственного РМЖ, оптимизировать тактику лечения пациентов с наследственным РМЖ, провести молекулярно-генетическую диагностику у членов семьи пробанда с целью исключения высокого риска

развития РМЖ и рака яичников, организовать комплекс мероприятий, направленных на предупреждение и раннюю диагностику онкологической патологии у здоровых родственников пробанда, планировать создание семьи и деторождение с целью получения здорового потомства.

Наследственные формы РМЖ у мужчин составляют от 9,3 до 12,2 %. У мужчин – носителей мутации в гене *BRCA2* риск развития РМЖ на протяжении жизни составляет 6 %, в то время как у женщин – 50–85 %. Мутации гена *BRCA1* имеют менее тесную взаимосвязь с заболеванием РМЖ у мужчин. Риск мутаций данного гена у лиц мужского пола составляет 1–5 %, тогда как у женщин с патологическим *BRCA1*-генотипом риск развития РМЖ на протяжении жизни – 50–80 %, а риск развития рака контралатеральной молочной железы – 40–60 % [14].

По данным большого количества публикаций, традиционное лечение РМЖ у мужчин основано на экстраполяции результатов клинических испытаний РМЖ у женщин. Однако существуют уникальные характеристики, которые отличают эту нозологию у мужчин, и их следует принимать во внимание при ведении данной популяции пациентов. РМЖ у мужчин чаще бывает положительным к рецепторам эстрогена и прогестерона и реже – положительным к HER2-рецепторам. Внутрипротоковый рак, на долю которого приходится 10–15 % случаев РМЖ у женщин, встречается у мужчин исключительно редко [15].

Основываясь на клинических рекомендациях, на 1-м этапе всем мужчинам с установленным диагнозом РМЖ рекомендуется выполнение хирургического лечения в объеме радикальной мастэктомии с полной подмышечной лимфаденэктомией или с определением сторожевого лимфатического узла и его лимфаденэктомией. Далее в зависимости от стадии заболевания, суррогатного молекулярно-биологического подтипа при необходимости требуется проведение адъювантной химиотерапии и/или лучевой терапии [16].

Собственный опыт. С 2017 по 2020 г. в МРНЦ им. А.Ф. Цыба было зарегистрировано 13 мужчин с диагнозом РМЖ (табл. 1). При выяснении анамнеза и консультативном осмотре выявлено, что 6 пациентов имели факторы риска: ожирение, гинекомастию на фоне гиперэстрогемии.

Всем 13 пациентам на 1-м этапе было проведено хирургическое лечение, которое выполнялось согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ 2020 г. «Рак молочной железы». В результате анализа данных было выяснено, что около 53 % пациентов имели люминальный А суррогатный подтип, остальные пациенты имели люминальный В подтип (в том числе HER2neu-положительный и отрицательный статус). Тройной негативный вариант не встретился в нашем

наблюдении. 61 % пациентов являлись носителями мутаций *BRCA1–2*.

Таблица 1. Характеристика пациентов, n = 13

Table 1. Patient characteristics, n = 13

Показатель Parameter	Число па- циентов, n Number of patients, n	Доля паци- ентов, % Proportion of patients, %
Возраст, лет: Age, years:		
50–55	3	23,08
56–60	5	38,46
61–65	5	38,46
Стадия: Stage:		
I	9	69,23
II	3	23,08
III	1	7,69
TNM:		
T1N0M0	5	38,46
T2N0M0	3	23,08
T1N1M0	3	23,08
T2N1M0	2	15,38
Подтипы рака: Cancer subtype:		
люминальный А luminal A	7	53,84
люминальный В HER2-отрицательный luminal B HER2-negative	3	23,08
люминальный В HER2-положительный luminal B HER2-positive	3	23,08

С учетом анатомических особенностей молочных желез у мужчин (меньшая степень развития) РМЖ выявляется на более ранних стадиях. По результатам наших наблюдений примерно у 70 % пациентов диагноз соответствовал I стадии заболевания. В 12 случаях нами была проведена радикальная мастэктомия, в 1 случае – ампутация молочной железы с определением сторожевого лимфатического узла (табл. 2).

Клинический пример

Пациент Г., 68 лет, обратился в поликлинику МРНЦ в июле 2020 г. с жалобами на образование в левой молочной железе. Нами было выполнено стандартное и последовательное обследование пациента.

По данным маммографии: ретроареоларно слева имеется узловое образование диаметром 17 мм, с нечетким лучистым контуром (рис. 1). Справа структурных изменений не отмечается.

По данным ультразвукового исследования молочных желез: в левой молочной железе в проекции ареолы соска гипэхогенное образование 12 × 13 мм со скоплением микрокальцинатов. В левой подмышечной области

Таблица 2. Проведенное лечение
Table 2. Treatment

Лечение Treatment	Число пациен- тов, n Number of patients, n	Доля пациен- тов, % Proportion of patients, %
Хирургическое лечение: Surgery:		
радикальная мастэктомия radical mastectomy	12	92,31
ампутация молочной железы с биопсией сторожевого лимфатического узла amputation of the breast with sentinel lymph node biopsy	1	7,69
Химиотерапия Chemotherapy	6	46,15
Таргетная терапия Targeted therapy	3	23,08
Лучевая терапия Radiotherapy	2	15,38

лимфатический узел 9×16 мм с неравномерной васкуляризацией. Правая молочная железа без патологий.

Под контролем ультразвукового исследования были выполнены трепанобиопсия образования и аспирационная тонкоигольная биопсия лимфатического узла слева.

Гистологическое заключение: инвазивный рак неспецифического типа, II степени злокачественности. Иммуногистохимическое заключение: рецепторы эстрогенов – 8 баллов, рецепторы прогестерона – 8 баллов, HER2/neu 1+, Ki-67 – 17 %.

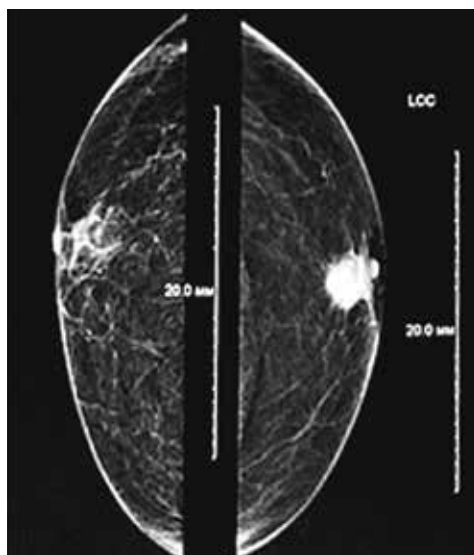


Рис. 1. Маммография пациента Г. 68 лет

Fig. 1. Mammography of a 68-year-old male patient

Цитологическое исследование подмышечного лимфатического узла слева: в пределах полученного материала клеток злокачественного новообразования не обнаружено.

На основании полученных результатов исследований был установлен диагноз: рак левой молочной железы с T1cN0M0, IA стадия. Согласно клиническим рекомендациям, было принято решение о хирургическом лечении в следующем объеме: радикальная мастэктомия слева с определением сторожевого лимфатического узла и интраоперационным гистологическим исследованием краев резекции и сторожевого лимфатического узла.

Совмещенная с компьютерной томографией однофотонная эмиссионная компьютерная томография сторожевого лимфатического узла: в качестве радиофармпрепарата использовался ^{99m}Tc -технефит, являющийся кальциево-магниевого солью фитиновой кислоты. При анализе изображений определяется зона интенсивного накопления радиофармпрепарата в проекции места инъекции, а также очаги накопления препарата, соответствующие региональному лимфатическому узлу [15]. На представленных снимках четко визуализируется накопление радиофармпрепарата в проекции подмышечной области слева на уровне II ребра по средней подмышечной линии (рис. 2).

Сторожевой лимфатический узел был найден интраоперационно с помощью гамма-зонда и отправлен на срочное цитологическое исследование.

Заключение цитологического исследования сторожевого лимфатического узла: в структуре лимфатического узла злокачественных клеток не найдено. Реактивный лимфатический узел.

Заключение гистологического исследования ткани молочной железы: в ткани молочной железы, ретроареоларно – инвазивный рост рака неспецифического типа II степени злокачественности по Elston и Ellis. Края резекции грудной железы интактны.

В дальнейшем пациенту была рекомендована гормонотерапия ингибиторами ароматазы.

Нами были сделаны следующие выводы:

- тактика диагностики и лечения РМЖ у мужчин не отличается от таковой у женщин;
- РМЖ у мужчин обусловлен совокупностью факторов, однако главенствующими из них остаются генетическая предрасположенность и эндокринная патология;
- метод определения сторожевого лимфатического узла у мужчин применим и уменьшает риск развития осложнений после расширенных лимфаденэктомий;
- учитывая возрастающую заболеваемость РМЖ среди мужской части населения и особенности течения данного заболевания, необходимо создание клинических рекомендаций по тактике ведения данных пациентов.

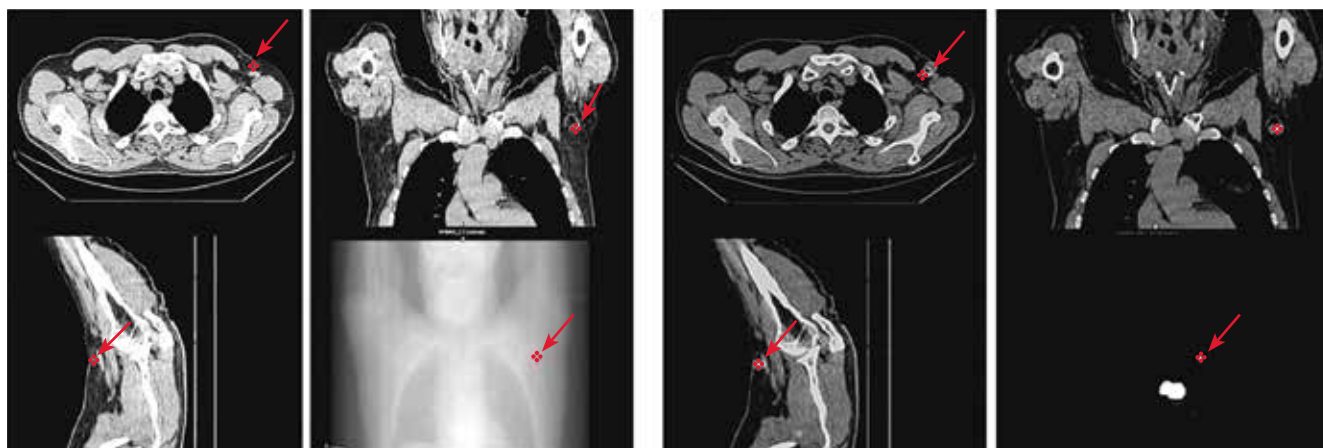


Рис. 2. Совмещенная с компьютерной томографией однофотонная эмиссионная компьютерная томография сторожевого лимфатического узла, проведенная у пациента Г. 68 лет. Стрелками указан сторожевой лимфатический узел

Fig. 2. Single-photon emission computed tomography/computed tomography of a sentinel lymph node in a 68-year-old male patient. The arrows indicate the sentinel lymph node

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 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. [Malignant tumors in Russia in 2020. (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia. (In Russ.)].
2. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Манихас А.Г. и др. «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы. СПб., 2016. 447 с. [Semiglazov V.F., Patluev R.M., Manikhas A.G. et al. Gold standard for the diagnosis and treatment of breast cancer. Saint Petersburg, 2016. 447 p. (In Russ.)].
3. Calip G.S., Kidd J., Bernhisel R. et al. Family history of breast cancer in men with non-BRCA male breast cancer: implications for cancer risk counseling. *Breast Cancer Res Treat* 2021;185(1):195–204.
4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. и др. Рак молочной железы у мужчин. Фарматека 2010;(6):40–5. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. et al. Breast cancer in men. *Farmateka* = *Pharmateka* 2010;(6):40–5. (In Russ.)].
5. Korde L.A., Zujewski J.A., Kamin L. et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2114.
6. Yousef A.J.A. Male breast cancer: epidemiology and risk factors. *Semin Oncol* 2017;44:267–72.
7. Макаренко Н.П. Рак молочной железы у мужчин. Русский медицинский журнал 1998;6(10):648–50. [Makarenko N.P. Breast cancer in men. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* = *Russian Medical Journal* 1998;6(10):648–50. (In Russ.)].
8. Johansen Taber K.A., Morisy L.R., Osbahr A.J., Dickinson B.D. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management. *Oncol Rep* 2010;24(5):1115–20.
9. Mohamad H.B., Apffelstaedt J.P. Counseling for male *BRCA* mutation carriers — a review. *Breast* 2008;17(5):441–50.
10. Sasco A.J., Lowenfels A.B., Jong P.P.D. Epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer* 1993;53(4):538–49.
11. Ron E., Ikeda T., Preston D.L., Tokunaga S. Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:603–5.
12. Fentiman I.S., Fourquet A., Hortobagyi G.N. Male breast cancer. *Lancet* 2006;367(9510):595–604.
13. Клинические рекомендации «Рак молочной железы». Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». 2021 г. [Clinical guideline “Breast cancer”. Russian Association of Oncologists, Russian Society of Clinical Oncology, Russian Association of Oncological Mammology. 2021 (In Russ.)].
14. Collins J.M., Isaacs C. Management of breast cancer risk in *BRCA1/2* mutation carriers who are unaffected with cancer. *Breast J* 2020;26(8):1520–7.
15. Massarweh S.A., Choi G.L. Special considerations in the evaluation and management of breast cancer in men. *Curr Problems Cancer* 2016;40(2–4): 163–71.
16. Криворотко П.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М. и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Злокачественные опухоли 2016; (специальный выпуск 1):4–8. [Krivorotko P.V., Dashyan G.A., Patluev R.M. et al. Biopsy of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Zlokachestvennye opukholi* = *Malignant Tumors* 2016;(special issue 1):4–8. (In Russ.)].

Вклад авторов

С.А. Иванов: административная поддержка исследования;

М.В. Киселева: разработка концепции и дизайна исследования;

М.Н. Лунькова, Е.В. Литвякова: сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, техническое редактирование, оформление библиографии;

И.А. Жарикова, М.С. Денисов: научное редактирование.

Authors' contributions

S.A. Ivanov: providing administrative support;

M.V. Kiseleva: developing the research concept and study design;

M.N. Lunkova, E.V. Litvyakova: performing data collection and analysis, writing the article, technical editing, compiling bibliography;

I.A. Zharikova, M.S. Denisov: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Киселева / M.V. Kiseleva: <https://orcid.org/0000-0001-8464-1726>

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. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient signed written informed consent to the publication of his data.

Причины резистентности к PARP-ингибированию и возможности ее преодоления. Клинический случай агрессивного течения BRCA-ассоциированного рака молочной железы

А.И. Стукань^{1,2}, А.Ю. Горяинова^{1,2}, С.В. Шаров^{1,2}, О.А. Гончарова¹, З.К. Хачмамук¹, В.В. Дуров¹

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

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

На сегодняшний день опции терапии BRCA-ассоциированного рака молочной железы существенно расширились с появлением нового класса препаратов – PARP-ингибиторов. Однако, несмотря на доказанную противоопухолевую эффективность препаратов, в клинической практике приобретенная резистентность к PARP-ингибиторам приводит к затруднениям в подборе дальнейшей терапии ввиду отсутствия понимания причин резистентности и алгоритма действий. Несмотря на различные механизмы резистентности к PARP-ингибиторам, выбор последующей комбинированной терапии после выявления резистентности к PARP-ингибиторам должен основываться на понимании этих механизмов и существовании гетерогенности метастатического процесса. При этом весьма важно изучать молекулярно-генетические характеристики заболевания на каждом этапе прогрессирования, что поможет выявить причину резистентности и подобрать оптимальную стратегию лечения. Вероятно, выполнение жидкостной биопсии по циркулирующей опухолевой ДНК, детекция циркулирующих опухолевых клеток, циркулирующей микроРНК или экзосом могут быть более подходящими методами молекулярной диагностики, чем повторные биопсии. В настоящий момент есть данные о выявлении 2 типов резистентности к PARP-ингибиторам, включающих причины, не зависящие и зависящие от гена BRCA1/2 и механизма репарации путем гомологичной рекомбинации ДНК (HRR). Стратегии использования комбинаций различных терапевтических режимов совместно с PARP-ингибиторами являются весьма обнадеживающими опциями для предупреждения резистентности к терапии ввиду все возрастающего числа пациентов с подобным клиническим течением заболевания.

В представленном клиническом случае BRCA1-ассоциированный тройной негативный рак молочной железы демонстрирует агрессивное клиническое течение при отказе от адъювантной химиотерапии. Также описана эффективность терапии PARP-ингибитором олапарибом при диссеминированном BRCA1-мутированном раке молочной железы, в том числе с метастазами в головной мозг. При этом на фоне хорошей переносимости и контроля над заболеванием, особенно в случае метастазов в головной мозг, применение PARP-ингибитора олапариба составляет достойную альтернативу химиотерапевтическим режимам. Подбор последующей терапии после PARP-ингибитора требует взвешенного подхода именно с учетом возможных причин перекрестной резистентности с химиотерапевтическими режимами.

Ключевые слова: рак молочной железы, BRCA-мутация, резистентность к PARP-ингибиторам, олапариб

Для цитирования: Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Шаров С.В. и др. Причины резистентности к PARP-ингибированию и возможности ее преодоления. Клинический случай агрессивного течения BRCA-ассоциированного рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):54–65. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-54-65.

Causes of resistance to PARP inhibitors and ways to overcome it. Case report of aggressive BRCA-related breast cancer

A.I. Stukan^{1,2}, A.Yu. Goryainova^{1,2}, S.V. Sharov^{1,2}, O.A. Goncharova¹, Z.K. Khachmamuk¹, V.V. Durov¹

¹Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

²Kuban State Medical University; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia

Contacts: Anastasiya Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

To date, treatment options for *BRCA*-associated breast cancer have expanded significantly with the advent of a new treatment option – PARP inhibitors. However, in clinical practice, despite the proven antitumor efficacy of drugs, acquired resistance to PARP inhibitors leads to difficulties in selecting further therapy due unknown resistance mechanisms and absence of algorithm of action. Despite the various mechanisms of resistance to PARP inhibitors, the choice of subsequent combination therapy after the detection of resistance to PARP inhibitors should be based on an understanding of these mechanisms and the existence of heterogeneous metastatic process. At the same time, it is very important to study the molecular and genetic characteristics of the disease at each stage of progression, which will help to identify the cause of resistance and select the optimal treatment strategy. It seems that liquid biopsy of circulating tumor DNA, detection of circulating tumor cells, circulating microRNA or exosomes may be more suitable methods of molecular diagnostics than repeated biopsies. Currently, there are data on the identification of two types of resistance to PARP inhibitors: mechanisms independent and dependent on the *BRCA1/2* gene and homologous DNA recombination repair (HRR) mechanisms. Strategies for using combinations of different therapeutic regimens in conjunction with PARP inhibitors are very promising options for preventing treatment resistance in view of the increasing number of patients with similar clinical course of the disease.

In the presented clinical case, *BRCA1*-associated triple-negative breast cancer demonstrates an aggressive clinical course in case of adjuvant chemotherapy absence. Using the example of a clinical case, the effectiveness of therapy with the PARP inhibitor olaparib in disseminated *BRCA1*-mutated breast cancer, including those with brain metastases, was confirmed. At the same time, against the background of good tolerance and clinical efficacy especially in the case of brain metastases, the use of the PARP inhibitor olaparib is a worthy alternative to chemotherapeutic regimens. The selection of subsequent therapy after a PARP inhibitor requires a balanced approach, taking into account the possible causes of cross-resistance with chemotherapy regimens.

Key words: breast cancer, *BRCA* mutation, resistance to PARP inhibitors, olaparib

For citation: Stukan A.I., Goryainova A.Yu., Sharov S.V. et al. Causes of resistance to PARP inhibitors and ways to overcome it. Case report of aggressive *BRCA*-related breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(1):54–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-54-65.

Введение

BRCA1/2-ассоциированный рак молочной железы (PMЖ) зачастую является достаточной сложной нозологией для клинического онколога ввиду молодого возраста манифестации заболевания, высокого метастатического потенциала, в том числе и с поражением головного мозга, а также резистентностью к лекарственной терапии после прогрессирования на фоне применения препаратов платины. Основным стремлением онколога в терапии метастатического *BRCA1/2*-ассоциированного PMЖ, безусловно, является применение всего арсенала возможных терапевтических опций для продления жизни пациента. На сегодняшний день опции терапии этого тяжелого заболевания существенно расширились с появлением нового класса препаратов – PARP-ингибиторов. Так, на территории Российской Федерации для больных метастатическим PMЖ с мутацией в генах *BRCA1/2* зарегистрированы опции PARP-ингибирования олапарибом и талазопарибом вне зависимости от линии назначения. Регистрация препаратов основана на положительных данных клинических исследований III фазы (OlympiAD и EMBRACA). Однако, несмотря на доказанную противоопухолевую эффективность препаратов, в клинической практике приобретенная резистентность к PARP-ингибиторам приводит к серьезным затруднениям в подборе дальнейшей терапии ввиду отсутствия понимания причин резистентности и алгоритма

действий. При этом совершенно очевидна необходимость изучения этих механизмов ввиду возможной перекрестной устойчивости к другим химиотерапевтическим агентам. Так, по доклиническим данным и в клинических исследованиях выявлено 2 группы причин резистентности: не зависящие и зависящие от генов *BRCA1/2* и механизма гомологичной рекомбинации ДНК (homologous recombinational repair, HRR).

Механизмы резистентности к PARP-ингибиторам, не зависящие от гена *BRCA1/2* и HRR

1. Активация транспортера лекарственных препаратов из клетки ABCB1 (P-гликопротеина). ABCB1 принадлежит к семейству ABC-транспортеров, которые вызывают устойчивость к лекарственным препаратам путем снижения их внутриклеточной концентрации. ABCB1-индуцированная резистентность к PARP-ингибиторам наблюдалась на модели *BRCA1/2*-дефицитной мыши со спонтанным появлением опухоли молочной железы. Длительная экспозиция олапариба приводила к гиперэкспрессии ABCB1 в опухоли [1, 2]. При этом резистентность могла быть обратимой при совместном использовании олапариба и ABCB1-ингибитора тарикидара [3]. Следует отметить, что PARP-ингибиторы велипариб и нирапариб являются слабыми субстратами ABCB1, что говорит о возможном

преодоления резистентности. Более того, гиперэкспрессия ABCB1 зачастую индуцирует перекрестную резистентность к химиотерапевтическим препаратам, таким как таксаны и доксорубин [2, 4].

2. Мутация PARP1, снижающая аффинность PARP-ингибитора или препятствующая функционированию фермента при связывании с PARP-ингибитором. Все препараты группы PARP-ингибиторов влияют на каталитический домен ферментов PARP путем конкуренции с кофактором NAD⁺. Данные исследований *in vitro* демонстрируют, что точечные мутации, ассоциированные с резистентностью к PARP-ингибиторам, не представлены исключительно в каталитическом сайте фермента, а выявлены и в доменах связывания PARP1 с ДНК. В итоге мутация PARP1, которая не влияет на рекрутирование PARP1 к сайтам повреждения ДНК, препятствует эффективному захвату PARP1 [5, 6]. Мутации PARP1 способны вызвать резистентность в профицитных по белкам HRR клетках или клетках с гипоморфными мутациями *BRCA1* и остаточным уровнем активности *BRCA1*, что выражается в синтетической летальности при комбинации потери функции PARP1 и *BRCA1*. Фермент, устраняющий цепочки PAR с таргетных белков, поли- (АДФ-рибоза) гликогидролаза (PARG), также может быть фактором развития резистентности к PARP-ингибиторам *in vitro* и *in vivo*. Так, потеря функции PARG приводит к резистентности к PARP-ингибиторам на модели генетически модифицированной мыши, у которой развиваются *BRCA1/2*-дефицитные опухоли молочной железы. При этом деpleция PARG способна частично восстанавливать уровень PAR в клетках, подверженных влиянию PARP-ингибиторов в этих моделях. Это предполагает, что ингибирование PARP1 лишь снижает, но не полностью ингибирует поли (АДФ) рибозилирование (PARylation). PARG-дефицитные клетки под влиянием PARP-ингибиторов восстанавливают уровень поли (АДФ) рибозилирования таргетных белков для индукции сигнального каскада повреждения ДНК и редуцируют привлечение PARP1 к ДНК, что приводит к резидуальной активности PARP. Хотя клинические доказательства ограничены, PARG-отрицательные зоны включают ≥10 % опухолевой массы у пациенток с тройным негативным РМЖ (76,8 %) и раком яичников (РЯ) (78,4 %), являющихся кандидатами для терапии PARP-ингибиторами [7].

Механизмы резистентности к PARP-ингибиторам, зависящие от гена *BRCA1/2* и HRR

Наиболее изученным механизмом резистентности к PARP-ингибиторам являются генетические нарушения, которые индуцируют реэкспрессию «дикого типа» белка *BRCA1* или *BRCA2*. Этот механизм был описан *in vitro* на линии *BRCA2*-мутированного РЯ и рака под-

желудочной железы и считался основным фактором развития резистентности РМЖ, РЯ, рака поджелудочной и предстательной железы [8–16]. Анализ всех подобных механизмов реверсии в генах HRR проведен в 2020 г. Большинство этих реверсий были уникальны, однако несколько позиционных горячих точек могут быть идентифицированы по всей кодирующей последовательности *BRCA2*. Это предполагает, что мутации в данных позициях более вероятно приводят к реверсии и развитию резистентности к PARP-ингибиторам [17]. Реверсии, ассоциированные с резистентностью к PARP-ингибиторам, не только обнаружены в генах *BRCA1/2*, но также идентифицированы в других генах HRR, таких как *RAD51C*, *RAD51D* и *PALB2*. Выбор реверсивных мутаций при лечении платиносодержащими химиопрепаратами или PARP-ингибиторами продемонстрировал, что геномная нестабильность, индуцированная потерей функции *BRCA1/2* или других генов HRR, необходима для инициации туморогенеза и для существования опухоли. Поэтому резистентность к терапии, вызванную реверсивными мутациями, можно обозначить как «устойчивость к опухолевым супрессорам» [18]. Данные доклинических исследований свидетельствуют о том, что восстановление механизма HRR также может быть достигнуто компенсаторными мутациями. Показано, что потеря негомолотического соединения концов (NHEJ) фактором 53BP1 частично нивелирует влияние потери *BRCA1* на HRR и геномную нестабильность. Выключение гена *Tp53bp1* на мышинных моделях позволяет преодолеть эмбриональную летальность и снижает вероятность туморогенеза и хромосомной нестабильности, вызванной дефицитом *BRCA1*. В дополнение к этому, данные исследований *in vitro* демонстрируют, что потеря функции 53BP1 восстанавливает резекцию конца ДНК *BRCA1*-дефицитных клеток и, как следствие, устраняет дефект HRR и преодолевает резистентность к PARP-ингибиторам [10, 17] (рис. 1).

Важно, что потеря функции 53BP1 не восстанавливает HRR в *BRCA2*-дефицитных опухолях, свидетельствуя о разной роли *BRCA1* и *BRCA2* в HRR. В исследованиях идентифицировано несколько белков, участвующих в сигнальных путях 53BP1, таких как RIF1, REV7 и комплекс shieldin, которые, вероятно, выступают антагонистами в процессе резекции конца ДНК, и это подтверждает резистентность к PARP-ингибиторам в *BRCA1*-дефицитных клетках и на мышинных моделях РМЖ при их инактивации [18–27]. Дополнительное доказательство влияния на резистентность к PARP-ингибиторам потери функции сигнального механизма, препятствующего резекции 53BP1—RIF1—REV7—shieldin, получено в исследованиях *in vivo* на моделях мышей с *BRCA1*-дефицитным РМЖ. Длительная терапия PARP-ингибиторами приводила к резистентности, которая часто ассоциирована с мутациями

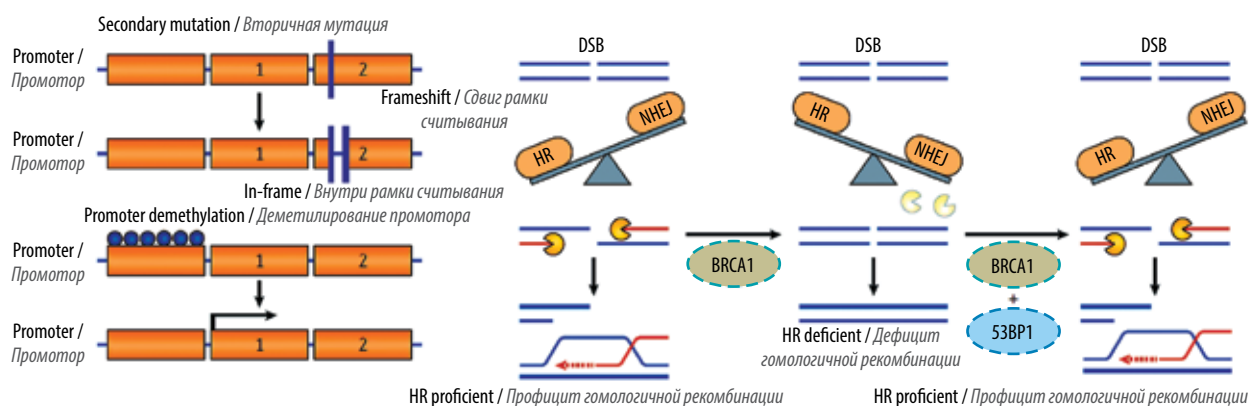


Рис. 1. Механизмы восстановления функционирования гомологичной рекомбинации ДНК

Fig. 1. Mechanisms underlying restoration of homologous DNA recombination

de novo, абберациями числа копий ДНК и потерей экспрессии Trp53bp1, Rev7, Rif1 и Shld2 [28, 29]. Учитывая данные по механизмам резистентности к PARP-ингибированию, целесообразно изучить возможности комбинированной терапии и последующего подбора лечения после PARP-ингибиторов.

Представляем случай агрессивного течения РМЖ и применения олапариба у пациентки с тройным негативным фенотипом метастатического РМЖ, являющейся носителем герминальной мутации *BRCA1* 5382insC.

Клинический случай

Пациентка С., 1984 г.р., обнаружила новообразование левой молочной железы в возрасте 34 лет. Выполнена биопсия, по результатам гистологического исследования выявлена инфильтрирующая карцинома неспецифического типа, низкой степени дифференцировки (G_3). При иммуногистохимическом исследовании установлен тройной негативный фенотип: ER–, PR–, HER2–, Ki-67 – 70 %.

В августе 2019 г. выполнено оперативное лечение в объеме резекции левой молочной железы (радикальная резекция с региональной лимфаденэктомией). По данным патогистологического исследования обнаружен инфильтрирующий рак неспецифического типа G_2 без опухолевого роста по линиям резекции и метастатического поражения лимфатических узлов. После проведения 1 курса адъювантной химиотерапии по схеме AC в сентябре 2019 г. от дальнейшего лечения пациентка отказалась ввиду плохой переносимости. При обследовании (компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости) в сентябре 2019 г. данных, указывающих на метастатическое поражение, не получено. Однако в ноябре 2019 г. выполнена послеоперационная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). В сентябре 2020 г. при контрольном обследовании по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза выявлены метастазы в легких и печени, киста левого придатка матки.

При генетическом исследовании методом полимеразной цепной реакции выявлена мутация *BRCA1* 5382insC. При гистологическом анализе обнаружена умеренно выраженная инфильтрация опухоли иммунными клетками. Экспрессия PD-L1 на иммунных клетках (IC) – 15 %. По поводу метастатического заболевания проведено 2 курса химиотерапии по схеме AC. В октябре 2020 г. при появлении жалоб на головную боль выполнена МРТ головного мозга. Обнаружены метастазы левой гемисферы большого мозга.

С октября 2020 г. начато проведение паллиативной ДЛТ на область метастазов в суммарной очаговой дозе 20 Гр. Из-за ухудшения общего состояния, нарастания неврологической симптоматики курс ДЛТ прерван.

По данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза от 03.11.2020 выявлено прогрессирование заболевания – возникновение внутригрудной двухсторонней околоключичной лимфаденопатии.

С ноября 2020 г. по февраль 2021 г. проведено 9 еженедельных курсов полихимиотерапии по схеме паклитаксел 80 мг/м² + карбоплатин AUC2 с частичным ответом по таргетным очагам и с регрессом нетаргетной лимфаденопатии по данным КТ.

При контрольном обследовании в феврале-марте 2021 г. на фоне сохранения частичного ответа (по данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза) по данным МРТ в динамике определяются очаги накопления контрастного препарата размерами 0,3 и до 0,2 см в конвекситальном, дорзальном отделах правой теменной доли и дорзальном отделе правой гемисферы мозжечка соответственно, без перифокального отека и масс-эффекта. Ввиду повторяющихся эпизодов гематологической токсичности (нейтропения III степени тяжести, тромбоцитопения II степени) и появления метастазов в головном мозге на фоне химиотерапии принято решение об изменении схемы и назначен PARP-ингибитор олапариб в дозе 300 мг 2 раза в день с марта 2021 г. Пациентка отметила улучшение самочувствия, уменьшение головных болей. По лабораторным анализам

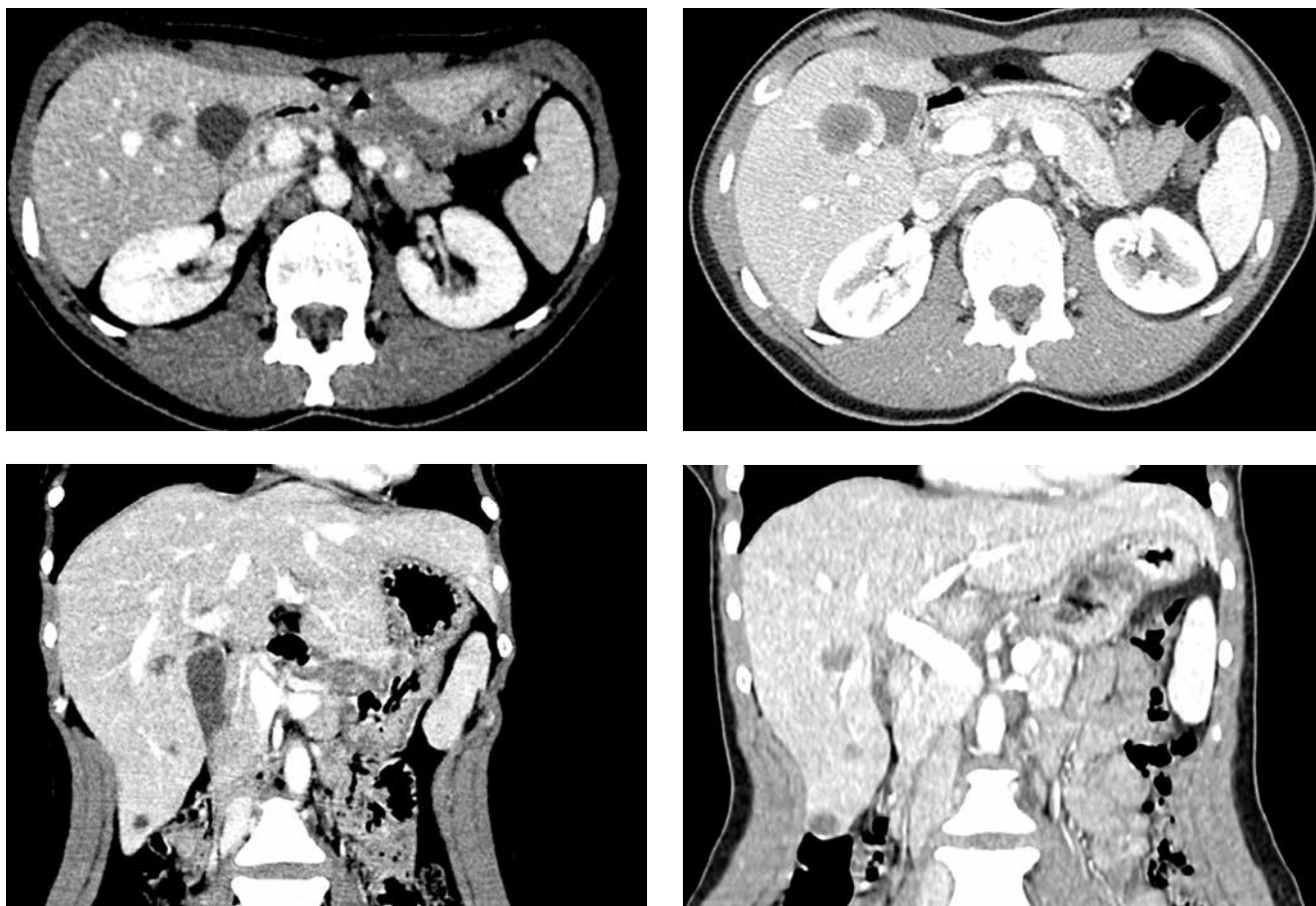


Рис. 2. Компьютерная томография. Динамика метастазов в печени за период 25.02–19.08.2021 (RECIST v. 1.1): +15 % – стабилизация
Fig. 2. Computed tomography image. Dynamics of liver metastases; 25.02–19.08.2021 (RECIST v. 1.1): +15 % – stabilization

клинически значимых отклонений не выявлено. При промежуточном обследовании в мае 2021 г. по данным КТ по таргетным очагам в печени отмечена стабилизация заболевания по критериям RECIST v. 1.1. По данным МРТ головного мозга по критериям RANO установлена стабилизация заболевания. Терапия олапарибом продолжена. По данным КТ в августе 2021 г. выявлено появление литического метастаза крыла правой подвздошной кости и увеличение таргетных очагов в печени на 15 %. МРТ головного мозга в августе 2021 г.: стабилизация размеров метастатических очагов без перифокального отека. Динамика метастазов в печени и головном мозге на фоне приема олапариба представлена на рис. 2 и 3 соответственно.

С целью верификации процесса в печени в августе 2021 г. выполнена биопсия новообразования. Патогистологическое исследование: метастаз карциномы молочной железы, рецепторный статус: ER 10 %, PR 0, HER2/neu–, Ki-67 – 60 %. С учетом появления метастатического поражения костной системы и медленного роста таргетных очагов принято решение о смене схемы лечения. С сентября назначена монокимиотерапия эрибулином 1,4 мг/м² в 1-й и 8-й дни на фоне остеомодифицирующей

терапии деносумабом 120 мг подкожно 1 раз в месяц со стабилизацией заболевания. В октябре 2021 г. отмечено прогрессирование метастазов в головном мозге по данным МРТ (рис. 4).

По поводу метастатического поражения головного мозга проведена стереотаксическая лучевая терапия с положительной динамикой. Продолжена терапия

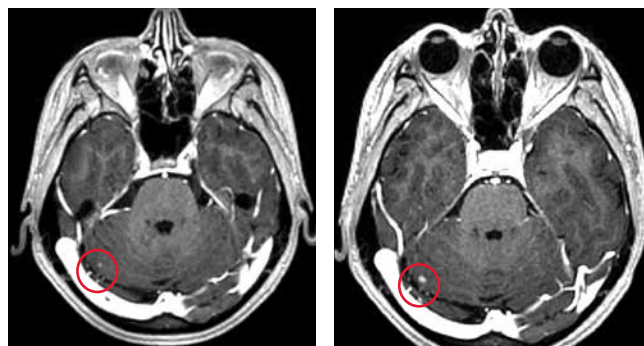


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография. Динамика метастазов в головном мозге (указаны кругами) за период 07.03–20.08.2021
Fig. 3. Magnetic resonance image. Dynamics of brain metastases (indicated by circles); 07.03–20.08.2021

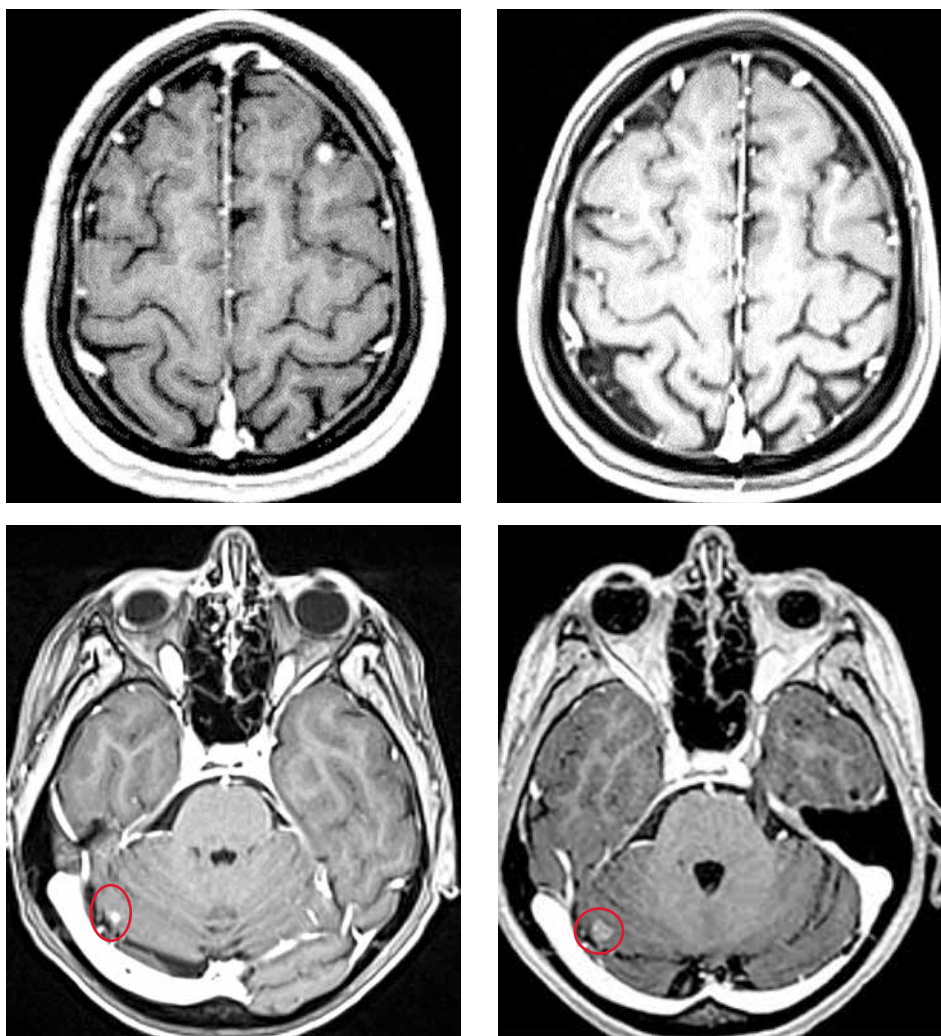


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга от 12.10.2021. Увеличение метастазов в головном мозге (указаны кругами)
Fig. 4. Magnetic resonance image of the brain dated 12.10.2021. Increased brain metastases (indicated by circles)

эрибулином, однако в дальнейшем при контрольном осмотре в декабре 2021 г. по таргетным очагам отмечено прогрессирование заболевания (увеличение очагов на 80 %). С учетом предположительной перекрестной устойчивости к препаратам платины, слабой экспрессии эстрогена в метастатическом очаге с сомнительным эффектом от возможного назначения комбинированной гормонотерапии с ингибиторами CDK4/6, наличия метастатического поражения головного мозга принято решение об изменении терапии. Назначен слабый субстрат белка множественной лекарственной устойчивости (Р-гликопротеина) доцетаксел 75 мг/м² на фоне антиангиогенной терапии бевацизумабом 15 мг/кг 1 раз в 21 день.

В данном клиническом случае *BRCA1*-ассоциированного РМЖ демонстрируется агрессивное клиническое течение рака с тройным негативным фенотипом в случае отказа от адъювантной химиотерапии. При этом метастатическое поражение головного мозга не позволило назначить комбинированную терапию с анти-

PD-L1-препаратами в 1-й линии по причине отсутствия данных о ее эффективности при этом варианте метастазирования. На примере клинического случая подтверждена эффективность терапии PARP-ингибитором олапарибом при диссеминированном *BRCA1*-мутированном РМЖ с метастазами в головной мозг. Последующая терапия после PARP-ингибитора подобрана именно с учетом возможных причин резистентности. Таким образом, длительность терапии олапарибом составила 5 мес, что соответствует данным клинического исследования и реальной клинической практики. Как известно, в исследование III фазы OlympiAD (NCT02000622) было включено 302 пациента с герминальной мутацией *BRCA* и *HER2*-отрицательным метастатическим РМЖ, которые получали ≤ 2 линии химиотерапии. Пациенты получали олапариб (300 мг/сут) или химиотерапию (капецитабин, винорелбин или эрибулин). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе олапариба составила 7 мес, в группе

стандартной терапии — 4,2 мес (отношение рисков (ОР) 0,58; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,43–0,80; $p < 0,001$). Частота ответа составила 59,9 % в группе олапариба и 28,8 % в группе стандартной терапии [30]. Медиана общей выживаемости составила 19,3 мес при применении олапариба против 17,1 мес при применении химиопрепарата (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,66–1,23; $p = 0,513$) [31].

При этом на фоне хорошей переносимости и контроля над заболеванием, особенно в случае метастазов в головной мозг, применение PARP-ингибитора олапариба составляет достойную альтернативу химиотерапевтическим режимам. В качестве возможных причин вторичной резистентности к PARP-ингибированию можно предположить гетерогенность метастатических очагов, активацию функции 2-й аллели мутированного гена *BRCA1*, а также появление гормон-рецептор-положительного клона при биопсии метастаза в печени. Тем не менее в данном случае целесообразно молекулярно-генетическое тестирование метастатического процесса путем анализа циркулирующей ДНК или биопсийного гистоматериала.

Стратегии преодоления резистентности к PARP-ингибированию

1. Комбинация PARP-ингибиторов и антиангиогенной терапии. Антиангиогенная терапия способна ингибировать экспрессию *BRCA1/2*, способствуя устранению повреждений, приводящих к появлению активно функционирующих белков HRR. Ингибирование VEGFR3 *in vitro* снижало уровни *BRCA1* и *BRCA2*, приводя к ингибированию роста клеток. В этом отношении у *BRCA2*-мутированных клонов, в которых встречались мутации резистентности и экспрессия белков «дикого типа», ингибирование VEGFR3 было достаточным для восстановления чувствительности к химиотерапии [32]. Ингибирование VEGF и VEGFR2 на моделях предотвращало Akt-ассоциированное восстановление ДНК, препятствуя активации HRR и приводя к aberrантной NHEJ [33]. Антиангиогенная терапия, возможно, приводит к внутриопухолевой гипоксии, которая нарушает HRR [34]. Поэтому доклинические данные свидетельствуют об эффективности стратегии комбинирования PARP-ингибиторов с антиангиогенной терапией при резистентности к PARP-ингибиторам. В однорукавном исследовании II фазы с включением 34 пациенток с РЯ и резистентностью к PARP-ингибиторам была изучена комбинация олапариба совместно с цедиранибом. Отмечено, что у 4 больных достигнут частичный ответ, и 18 пациенток имели стабилизацию заболевания [35]. Комбинация показала эффективность даже в случае резистентности к PARP-ингибиторам ввиду обусловленной цедиранибом супрессии экспрессии *BRCA1/2* и *RAD51* в связи с индукцией гипоксии и подавлением транскрипции [36]. В популяции

больных с платиночувствительным рецидивом РЯ при отсутствии герминальной мутации *BRCA1/2* в исследовании II фазы комбинация цедираниба с олапарибом имела большую эффективность в сравнении с олапарибом в post-hoc-анализе, наблюдалось увеличение медианы выживаемости без прогрессирования с 5,7 до 23,7 мес ($p = 0,002$), а медианы общей выживаемости — с 23,0 до 37,8 мес ($p = 0,047$) [37]. В исследовании III фазы GY-004, где пациентки с платиночувствительным рецидивом РЯ без герминальной мутации *BRCA* получали платиносодержащую химиотерапию или цедираниб совместно с олапарибом, показано, что частота объективного ответа (ЧОО) в группе цедираниб + олапариб составила 64 % в сравнении с ЧОО 72 % в случае назначения химиотерапии (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,73–1,30) [38]. Цедираниб в комбинации с олапарибом показал преимущество в группе *BRCA1/2*-мутированного рака (ЧОО 89 % в сравнении с 71 %; ОР 0,55; 95 % ДИ 0,32–0,94). Несмотря на то, что преимущество комбинации цедираниба с олапарибом не достигло статистической значимости в сравнении с монотерапией, в исследованиях II и III фаз по изучению эффективности комбинации цедираниба и олапариба не репортирован статус соматических мутаций больных. Также преимущество антиангиогенной терапии, вероятно, патогенетически может быть связано с иммуномодулирующим эффектом анти-VEGF/VEGFR-агентов [34, 39].

2. Стратегия комбинирования PARP-ингибиторов с ингибиторами белка теплового шока 90 (Hsp90). Совместное применение PARP-ингибиторов с ингибиторами Hsp90 может быть эффективно при РЯ с мутацией *BRCA1* ввиду значимой роли Hsp90 в нарушении убиквитин-направленной протеасомальной деградации и восстановлении функции белка *BRCA1*. Hsp90-обусловленная стабилизация мутантного *BRCA1*, вероятно, выходит за рамки мутаций домена BRCT. Кроме *BRCA1*, Hsp90 взаимодействует с несколькими белками, вовлеченными в восстановление ДНК и регуляцию клеточного цикла, включая *CHK1*, *BRCA2*, *RAD51* и *MRE11*. Поэтому ингибирование Hsp90 восстанавливает HRR путем нескольких механизмов, а также может дополнительно восстанавливать NHEJ [40]. Это показано в доклинических исследованиях при изучении эффекта ингибитора Hsp90 ганетеспиба. Терапия ганетеспибом приводила к нарушению экспрессии *BRCA1*, *BRCA2*, *CHK1*, *ATM*, *RAD51*, *MRE11*, *CDK1* и нарушала процесс HRR. Совместное применение ганетеспиба с талазопарибом приводило к противоопухолевой синергии при отсутствии герминальной мутации *BRCA* на клетках РЯ без нарушения HRR [41]. Это предполагает, что у пациентов с резистентными к PARP-ингибиторам типами рака с восстановленной HRR могут быть эффективны ингибиторы Hsp90 совместно с PARP-ингибиторами.

3. Применение PARP-ингибиторов совместно с ингибиторами PI3K-сигнального пути. Восстановление механизма репарации ДНК при PI3K-ингибировании происходит при супрессии транскрипции *BRCA1/2* и истощении пула нуклеотидов [34, 42]. В исследование I фазы по изучению бупарлисиба (PI3Ki) совместно с олапарибом было включено 12 из 46 пациенток с РЯ без герминальной и соматической мутации *BRCA*, достигших частичного ответа [43]. Также в исследовании IB фазы по изучению алпелисиба совместно с олапарибом у больных эпителиальным РЯ 35 % (6 из 17) пациенток без герминальной мутации достигли частичного ответа, как и пациентки с герминальными мутациями *BRCA* (30 %; 3 из 10) [44]. В обеих когортах были пациентки, профицитные по герминальной мутации, однако 94 и 90 % из них имели резистентность или рефрактерность к препаратам платины соответственно. Архивные опухолевые блоки были изучены на предмет соматических мутаций, а в комбинированной группе без герминальных и соматических мутаций *BRCA* 33 % (4 из 12) пациенток ответили на лечение. Эти данные говорят о том, что ингибиторы PI3K способны приводить к дефициту HRR в изначально профицитных опухолях и без мутаций сигнального пути PI3K, что повышает чувствительность к PARP-ингибиторам. В исследовании I фазы по изучению комбинации олапариба и АКТ-ингибитора капивасертиба 11 из 25 больных РЯ достигли клинического ответа, из них 4 пациентки были резистентны к PARP-ингибиторам. Несмотря на это, 1 пациентка достигла частичного ответа, и 2 больные имели стабилизацию в течение 56 и 115 нед. Эти данные предполагают, что комбинированная терапия способна вернуть чувствительность опухоли к PARP-ингибиторам. В дополнение к этому, обнаружение реверсивных *BRCA1/2*-мутаций при прогрессировании по данным анализа циркулирующей опухолевой ДНК говорит о возможности развития резистентности вне зависимости от комбинированной терапии [45]. Анализ данных пациенток с раком эндометрия, РЯ и трижды негативным РМЖ, которые получали олапариб совместно с капивасертибом, показал, что маркеры активации проверочных точек при повреждении ДНК (фосфорилированные Chk1, Wee1, CDC2) снижали активность mTOR и были ассоциированы с ответом, в то время как резистентность к комбинации связана с активацией сигнального пути mTOR [46].

4. PARP-ингибиторы и MEK-ингибиторы. Обнаружено, что *RAS*-мутированные клетки являются профицитными по HRR и резистентны к PARP-ингибиторам. Приобретенная резистентность к PARP-ингибиторам ассоциирована с гиперактивацией *RAS*/MAPK-сигнального пути. Это предполагает, что MAPK-сигнальный путь может служить мишенью для возвращения чувствительности к PARP-ингибиторам. MEK-инги-

бирование снижает способность клеток к восстановлению путем HRR ввиду снижения экспрессии MRE11, RAD50, NBN и *BRCA1/2*. Комбинация MEK- и PARP-ингибиторов индуцировала в большей степени повреждение ДНК и апоптоз *in vitro* с демонстрацией синергетической противоопухолевой активности *in vivo* [47, 48]. В исследование I/II фаз по изучению олапариба и селуметиниба (MEKi) (NCT03162627) включается когорта больных РЯ, резистентных к PARP-ингибиторам.

5. PARP-ингибиторы и ингибирование ATR, Chk1 и Wee1. Ингибиторы сигнального механизма ATR/Chk1/Wee1 влияют как на HRR, так и на стабильность репликационной вилки, приводя к повышению чувствительности к PARP-ингибиторам в случаях дефицита *BRCA1* и *BRCA2*. В *BRCA1*-дефицитных клетках ингибиторы ATR нарушали ATR-зависимое рекрутирование PALB2–*BRCA2* и RAD51, тем самым снова имитируя дефицит HRR и приводя к RAD51-зависимой остановке репликационной вилки [34, 49, 50]. Синергический противоопухолевый эффект комбинации PARP-ингибитора и ингибитора ATR продемонстрирован на моделях резистентного к PARP-ингибиторам *BRCA1*-мутированного РЯ и РМЖ [50, 51]. Более того, роль ATR в нарушении восстановления повреждений ДНК с помощью регуляции клеточного цикла усиливает синергизм комбинации ингибиторов ATR и PARP, особенно при РЯ с мутацией *p53* [52]. На модели *BRCA2*-мутированного эпителиального РЯ ингибитор ATR снимал ограничение фаз G2/M, что приводило к митозу с не репарированным и индуцированным PARP-ингибиторами повреждением ДНК. Это согласуется с повышением опухолевой супрессии на моделях мышей. Ингибирование Chk1, нисходящего участника пути ATR, приводит к похожим результатам при назначении PARP-ингибитора как при наличии, так и при отсутствии *BRCA*-мутации на модели эпителиального РЯ [34, 50, 53]. Дополнительное применение прекасасертиба, ингибитора Chk1, повышало чувствительность к PARP-ингибиторам по доклиническим данным [53, 54]. Две пациентки с *BRCA1*-мутированным РЯ достигли частичного ответа при приеме комбинации олапариба и прекасасертиба [55]. Безопасность комбинации олапариба и ингибитора Wee1 адавосертиба показана в клинических исследованиях IB фазы при рефрактерных солидных опухолях [56]. Этот режим исследуется в клиническом исследовании II фазы при РЯ, резистентном к PARP-ингибированию (NCT03579316). Последовательное назначение ингибитора PARP и адавосертиба было так же эффективно, как и комбинированное назначение *in vivo*, но демонстрировало лучшую переносимость [57].

6. PARP-ингибиторы и ингибитор BET/BRD4. Белок bromodomain containing 4 (BRD4) является членом семейства BET-белков, играющих значимую роль

в эпигенетической регуляции гена. Возвращение чувствительности резистентных к PARP-ингибированию клеток с помощью ингибирования BRD4 или BET, возможно, происходит при снижении активности генов HRR, включая *BRCA1*, *RAD51* и *CtIP*, приводя к дефициту HRR. Комбинация PARP/BRD4-ингибиторов демонстрирует противоопухолевую синергичную активность *in vitro* и *in vivo*. Эта комбинация продемонстрировала эффективность на клеточных линиях при отсутствии мутаций *BRCA* и наличии дефицита 53BP1, что симулирует мутации TP53BP1 и/или потерю функции 53BP1 и дефицит PARP1. Это показывает эффективность при разном спектре механизмов резистентности к PARP-ингибиторам [58–60]. В исследовании I фазы по изучению эффективности комбинации олапариба и AZD5153 (BET-ингибитор) (NCT03205176) при распространенных солидных опухолях, включая РЯ, разрешено включение больных, принимавших PARP-ингибиторы.

7. Комбинация PARP-ингибиторов с блокаторами контрольных точек иммунного ответа. Совместное применение PARP-ингибиторов и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа имеет серьезные патогенетические предпосылки. Во-первых, PARP-ингибиторы способны приводить к повреждению ДНК и образованию цитозольной ДНК. Это активирует сигнальный механизм cGAS/STING, приводя к экспрессии интерферонов типа 1, цитокинов, привлекающих Т-клетки, и паракринной стимуляции дендритных клеток [61–67]. Тем не менее этот механизм может быть нарушен, если резистентность к PARP-ингибиторам обусловлена восстановлением HRR. Так, активация cGAS/STING снижена в *BRCA*-профицитных клетках в сравнении с *BRCA*-дефицитными [61, 68]. Кроме того, PARP-ингибиторы обладают иммуномодуляторными эффектами, включающими дифференцировку Т-клеток, поляризацию макрофагов, NK-обусловленную цитотоксичность и гиперэкспрессию PD-L1 [34, 69–71]. Эти эффекты могут быть нарушены при сохранной функции PARP1. Комбинация блокаторов контрольных точек иммунного ответа с PARP-ингибиторами использует иммуностимулирующие эффекты PARP-ингибитора, ослабляя эффект экспрессии PD-L1. В клинических исследованиях I/II фазы TOPACIO/KEYNOTE-162 комбинация нирапариба и пембролизумаба изучена при платинорезистентном РЯ с «диким типом» *BRCA*

(79 %) или активным механизмом HRR (53 %) [72]. ЧОО не различалась вне зависимости от статуса HRR: 19 % при сохранной активности HRR в сравнении с 14 % у больных с нарушением HRR. Этот показатель был сопоставим с ЧОО 14 % (5/35) в исследовании II фазы олапариба с дурвалумабом при резистентности к препаратам платины (86 %) при «диком типе» *BRCA* (77 %). Из 5 ответивших на лечение 2 пациентки не имели мутации *BRCA1/2* с активной HRR. При анализе биообразцов до и после терапии обнаружено, что комбинация олапариба с дурвалумабом приводила к формированию иммунного микроокружения с повышением продукции интерферона и фактора некроза опухоли, числа опухолю-инфильтрирующих лимфоцитов и экспрессии PD-L1 [73]. При этом, несмотря на умеренную клиническую эффективность, комбинация PARP-ингибиторов с блокаторами контрольных точек иммунного ответа в случае отсутствия нарушения процесса HRR может быть эффективна у части пациентов в плане долгосрочного прогноза.

Заключение

Несмотря на различные механизмы резистентности к PARP-ингибиторам и необходимость их клинического подтверждения, можно говорить о возможности присутствия нескольких механизмов у одного пациента. Это показано при появлении более 1 мутации, восстанавливающей функцию *BRCA*, у одного пациента. Выбор последующей комбинированной терапии после выявления резистентности к PARP-ингибиторам должен основываться на понимании этих механизмов и существовании внутриопухолевой гетерогенности. Кроме того, весьма важно изучать молекулярно-генетические характеристики заболевания на каждом этапе прогрессирования, что поможет выявить причину резистентности и подобрать оптимальную стратегию лечения. При этом выполнение жидкостной биопсии по циркулирующей опухолевой ДНК, детекция циркулирующих опухолевых клеток, циркулирующей микроРНК или экзосом могут быть более подходящими методами молекулярной диагностики, чем повторные биопсии [74]. Стратегии использования комбинаций с PARP-ингибиторами являются весьма обнадеживающими для предупреждения резистентности к терапии ввиду все возрастающего числа пациентов с подобной проблемой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jaspers J.E., Sol W., Kersbergen A., Schlicker A. et al. *BRCA2*-deficient sarcomatoid mammary tumors exhibit multidrug resistance. *Cancer Res* 2015;75:732–41. DOI: 10.1158/0008-5472.can-14-0839.
2. Rottenberg S., Jaspers J.E., Kersbergen A. et al. High sensitivity of *BRCA1*-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:17079–84. DOI: 10.1073/pnas.0806092105.
3. Patch A.M., Christie E., Etemad-moghadam D. et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* 2015;521:489–94. DOI: 10.1038/nature14410.
4. Vaidyanathan A., Sawers L., Gannon A.L. et al. ABCB1 (MDR1) induction defines a common resistance mechanism in paclitaxel- and olaparib-resistant ovarian cancer cells. *Br J Cancer* 2016;115(4):431–41. DOI: 10.1038/bjc.2016.203.
5. Pettitt S.J., Krastev D.B., Brandsma I. et al. Genome-wide and high-density CRISPR-Cas9 screens identify point mutations in PARP1 causing PARP inhibitor resistance. *Nat Commun* 2018;9(1):1849. DOI: 10.1038/s41467-018-03917-2.
6. Pettitt S.J., Rehman F.L., Bajrami I. et al. A genetic screen using the PiggyBac transposon in haploid cells identifies PARP1 as a mediator of olaparib toxicity. *PLoS One* 2013;8(4):e61520. DOI: 10.1371/journal.pone.0061520.
7. Gogola E., Duarte A.A., de Ruiter J.R. et al. Selective loss of PARG restores PARylation and counteracts PARP inhibitor-mediated synthetic lethality. *Cancer Cell* 2018;33(6):1078–93.e12. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.05.008.
8. Afghahi A., Anosheh A., Timms K.M. et al. Tumor *BRCA1* reversion mutation arising during neoadjuvant platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer is associated with therapy resistance. *Clin Cancer Res* 2017;23:3365–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2174.
9. Weigelt B., Comino-Méndez I., de Bruijn I. et al. Diverse *BRCA1* and *BRCA2* reversion mutations in circulating cell-free DNA of therapy-resistant breast or ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(21):6708–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0544.
10. Dias M.P., Moser S.C., Ganesan S. et al. Understanding and overcoming resistance to PARP inhibitors in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18:773–91. DOI: 10.1038/s41571-021-00532-x.
11. Barber L.J., Sandhu S., Chen L. et al. Secondary mutations in *BRCA2* associated with clinical resistance to a PARP inhibitor. *J Pathol* 2013;229(3):422–9. DOI: 10.1002/path.4140.
12. Domchek S.M. Reversion mutations with clinical use of PARP Inhibitors: Many genes, many versions. *Cancer Discov* 2017;7(9):937–9. DOI: 10.1158/2159-8290.
13. Lin K.K., Harrell M.I., Oza A.M. et al. *BRCA* reversion mutations in circulating tumor DNA predict primary and acquired resistance to the PARP inhibitor rucaparib in high-grade ovarian carcinoma. *Cancer Discov* 2019;9(2):210–9. DOI: 10.1158/2159-8290.
14. Pishvaian M., Chang D., Wolfgang C., Jonathan B. *BRCA2* secondary mutation-mediated resistance to platinum and PARP inhibitor-based therapy in pancreatic cancer. *Brit J Cancer* 2017;116:1021–6. DOI: 10.1038/bjc.2017.40.
15. Quigley D., Alumkal J.J., Wyatt A.W. et al. Analysis of circulating cell-free DNA identifies multiclonal heterogeneity of *BRCA2* reversion mutations associated with resistance to PARP inhibitors. *Cancer Discov* 2017;7(9):999–1005. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0146.
16. Goodall J., Mateo J., Yuan W. et al. TOPARP-A investigators. Circulating cell-free DNA to guide prostate cancer treatment with PARP inhibition. *Cancer Discov* 2017;7(9):1006–17. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0261.
17. Pettitt S.J., Frankum J.R., Punta M. et al. Clinical *BRCA1/2* reversion analysis identifies hotspot mutations and predicted neoantigens associated with therapy resistance. *Cancer Discov* 2020;10(10):1475–88. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1485.
18. Feng L., Fong K.W., Wang J. et al. RIF1 counteracts *BRCA1*-mediated end resection during DNA repair. *J Biol Chem* 2013;288(16):11135–43. DOI: 10.1074/jbc.M113.457440.
19. Escribano-Díaz C., Orthwein A., Fradet-Turcotte A. et al. A cell cycle-dependent regulatory circuit composed of 53BP1-RIF1 and *BRCA1*-CtIP controls DNA repair pathway choice. *Mol Cell* 2013;49(5):872–83. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.01.001.
20. Zimmermann M., Lottersberger F., Buonomo S.B. et al. 53BP1 regulates DSB repair using RIF1 to control 5' end resection. *Science* 2013;339(6120):700–4. DOI: 10.1126/science.1231573.
21. Xu G., Chapman J.R., Brandsma I. et al. REV7 counteracts DNA double-strand break resection and affects PARP inhibition. *Nature* 2015;521(7553):541–4. DOI: 10.1038/nature14328.
22. Boersma V., Moatti N., Segura-Bayona S. et al. MAD2L2 controls DNA repair at telomeres and DNA breaks by inhibiting 5' end resection. *Nature* 2015;521(7553):537–40. DOI: 10.1038/nature14216.
23. Dev H., Chiang T.W., Lescale C. et al. Shieldin complex promotes DNA end-joining and counters homologous recombination in *BRCA1*-null cells. *Nat Cell Biol* 2018;20(8):954–65. DOI: 10.1038/s41556-018-0140-1.
24. Ghezraoui H., Oliveira C., Becker J.R. et al. 53BP1 cooperation with the REV7-shieldin complex underpins DNA structure-specific NHEJ. *Nature* 2018;560(7716):122–7. DOI: 10.1038/s41586-018-0362-1.
25. Gupta R., Somyajit K., Narita T. et al. DNA repair network analysis reveals shieldin as a key regulator of NHEJ and PARP inhibitor sensitivity. *Cell* 2018;173(4):972–988.e23. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.050.
26. Findlay S., Mingyi J., Abba M. et al. SHLD2/FAM35A co-operates with REV7 to coordinate DNA double-strand break repair pathway choice. *EMBO J* 2018;37:e100158. DOI: 10.15252/embj.2018100158.
27. Tomida J., Takata K.I., Bhetawal S. et al. FAM35A associates with REV7 and modulates DNA damage responses of normal and *BRCA1*-defective cells. *EMBO J* 2018;37(12):e99543. DOI: 10.15252/embj.201899543.
28. Jaspers J.E., Kersbergen A., Boon U. et al. Loss of 53BP1 causes PARP inhibitor resistance in *BRCA1*-mutated mouse mammary tumors. *Cancer Discov* 2013;3(1):68–81. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0049.
29. Mirman Z., Lottersberger F., Takai H. et al. 53BP1–RIF1–shieldin counteracts DSB resection through CST- and Polα-dependent fill-in. *Nature* 2018;560:112–6. DOI: 10.1038/s41586-018-0324-7.
30. Robson M., Im S.A., Senkus E. et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation. *N Engl J Med* 2017;377(6):523–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.
31. Robson M., Tung N., Conte P. et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline *BRCA* mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(4):558–66. DOI: 10.1093/annonc/mdz012.
32. Lim J., Yang K., Taylor-Harding B. et al. VEGFR3 inhibition chemosensitizes ovarian cancer stem like cells through down-regulation of *BRCA1* and *BRCA2*. *Neoplasia* 2014;16:343–353.e2.e1-2. DOI: 10.1016/j.neo.2014.04.003.
33. Gomez-Roman N., Chong M.Y., Chahal S.K. et al. Radiation responses of 2D and 3D

- glioblastoma cells: A novel, 3D-specific radioprotective role of VEGF/Akt signaling through functional activation of NHEJ. *Mol Cancer Ther* 2020;19:575–89. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-1320.
34. Lee E., Matulonis U.A. PARP inhibitor resistance mechanisms and implications for post-progression combination therapies. *Cancers* 2020;12:2054. DOI: 10.3390/cancers12082054.
35. Lheureux S., Oaknin A., Garg S. et al. Evolve: A post PARP inhibitor clinical translational phase II trial of cediranib-olaparib in ovarian cancer – A Princess Margaret Consortium – GCIG Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:5521. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5521.
36. Kaplan A.R., Gueble S.E., Liu Y. et al. Cediranib suppresses homology-directed DNA repair through down-regulation of *BRCA1/2* and *RAD51*. *Sci Transl Med* 2019;11:eaav4508. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav4508.
37. Liu J.F., Barry W.T., Birrer M. et al. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Ann Oncol* 2019; 30:551–7. DOI: 10.1093/annonc/mdz018.
38. Liu J.F., Brady M.F., Matulonis U.A. et al. A phase III study comparing single-agent olaparib or the combination of cediranib and olaparib to standard platinum-based chemotherapy in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:6003. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6003.
39. Datta M., Coussens L.M., Nishikawa H. et al. Reprogramming the tumor microenvironment to improve immunotherapy: emerging strategies and combination therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ B* 2019;39:165–74. DOI: 10.1200/EDBK_237987.
40. Schopf F.H., Biehl M.M., Buchner J. The HSP90 chaperone machinery. *Nat Publ Gr* 2017;18(6):345–60. DOI: 10.1038/nrm.2017.20.
41. Gabbasov R., Benrubi I.D., O'Brien S.W. et al. Targeted blockade of HSP90 impairs DNA-damage response proteins and increases the sensitivity of ovarian carcinoma cells to PARP inhibition. *Cancer Biol Ther* 2019;20:1035–45. DOI: 10.1080/15384047.2019.1595279.
42. Rehman F.L., Lord C.J., Ashworth A. The promise of combining inhibition of PI3K and PARP as cancer therapy. *Cancer Discov* 2012;2:982–4. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0433.
43. Matulonis U.A., Wulf G.M., Barry W.T. et al. Phase I dose escalation study of the PI3kinase pathway inhibitor BKM120 and the oral poly (ADP ribose) polymerase (PARP) inhibitor olaparib for the treatment of high-grade serous ovarian and breast cancer. *Ann Oncol* 2017;28:512–8. DOI: 10.1093/annonc/mdw672.
44. Konstantinopoulos P.A., Barry W.T., Birrer M. et al. Olaparib and specific PI3K inhibitor apelsib for patients with epithelial ovarian cancer: A dose-escalation and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2019;20:570–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30905-7.
45. Yap T.A., Kristeleit R., Michalarea V. et al. Phase I trial of the poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor olaparib and AKT inhibitor capivasertib in patients with *BRCA1/2* and *non-BRCA1/2* mutant cancers. *Cancer Discov* 2020;20:0163. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0163.
46. Labrie M., Ju, Z., Litton J.K. et al. Abstract 2070: Exploration of markers of synergistic lethality of PARP and PI3K-Akt-mTOR inhibitors in women's cancers. *Cancer Res* 2019;79(2070):13. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-2070.
47. Sun C., Fang Y., Yin J. et al. Rational combination therapy with PARP and MEK inhibitors capitalizes on therapeutic liabilities in *RAS* mutant cancers. *Sci Transl Med* 2017;9(392):eaal5148. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal5148.
48. Vena F., Jia R., Esfandiari A. et al. MEK inhibition leads to *BRCA2* downregulation and sensitization to DNA damaging agents in pancreas and ovarian cancer models. *Oncotarget* 2018;9:11592–603. DOI: 10.18632/oncotarget.24294.
49. Ning J.F., Stanciu M., Humphrey M.R. et al. Myc targeted CDK18 promotes ATR and homologous recombination to mediate PARP inhibitor resistance in glioblastoma. *Nat Commun* 2019;10(1):2910. DOI: 10.1038/s41467-019-10993-5.
50. Burgess B.T., Anderson A.M., McCorkle J.R. et al. Olaparib combined with an ATR or Chk1 inhibitor as a treatment strategy for acquired olaparib-resistant *BRCA1* mutant ovarian cells. *Diagnostics* 2020; 10:121. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
51. Wengner A.M., Siemeister G., Lucking U. et al. The novel ATR inhibitor BAY 1895344 is efficacious as monotherapy and combined with DNA damage-inducing or repair-compromising therapies in preclinical cancer models. *Mol Cancer Ther* 2020;19:26–38. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0019.
52. Schoonen P.M., Kok Y.P., Wierenga E. et al. Premature mitotic entry induced by ATR inhibition potentiates olaparib inhibition-mediated genomic instability, inflammatory signaling, and cytotoxicity in *BRCA2*-deficient cancer cells. *Mol Oncol* 2019;13:2422–40. DOI: 10.1002/1878-0261.12573.
53. Brill E., Yokoyama T., Nair J. et al. Prexasertib, a cell cycle checkpoint kinases 1 and 2 inhibitor, increases in vitro toxicity of PARP inhibition by preventing Rad51 foci formation in *BRCA* wild type high-grade serous ovarian cancer. *Oncotarget* 2017;8:111026–40. *Cancers* 2020;12:2054. DOI: 10.18632/oncotarget.22195.
54. Parmar K., Kochupurakkal B.S., Lazaro J.B. et al. The CHK1 inhibitor prexasertib exhibits monotherapy activity in high-grade serous ovarian cancer models and sensitizes to PARP inhibition. *Clin Cancer Res* 2019;25:6127–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0448.
55. Do K.T., Hill S.J., Kochupurakkal B. et al. Abstract CT232: Phase I combination study of the CHK1 inhibitor prexasertib (LY2606368) and olaparib in patients with high-grade serous ovarian cancer and other advanced solid tumors. *Cancer Res* 2019;79(CT232):13. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-CT232.
56. Hamilton E., Falchhook G.S., Wang J.S. et al. Abstract CT025: Phase Ib study of adavosertib in combination with olaparib in patients with refractory solid tumors: Dose escalation. *Cancer Res* 2019;79:CT025. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-CT025.
57. Fang Y., McGrail D.J., Sun C. et al. Sequential therapy with PARP and WEE1 inhibitors minimizes toxicity while maintaining efficacy. *Cancer Cell* 2019;35:851–67.e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.05.001.
58. Sun C., Yin J., Fang Y. et al. BRD4 inhibition is synthetic lethal with PARP inhibitors through the induction of homologous recombination deficiency. *Cancer Cell* 2018;33:401–16.e8. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.01.019.
59. Yang L., Zhang Y., Shan W. et al. Repression of BET activity sensitizes homologous recombination-proficient cancers to PARP inhibition. *Sci Transl Med* 2017;9(400):eaal1645. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal1645.
60. Wilson A.J., Stubbs M., Liu P. et al. The BET inhibitor INCB054329 reduces homologous recombination efficiency and augments PARP inhibitor activity in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2018;149:575–84. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.03.049.
61. Pantelidou C., Sonzogni O., De Oliveria Taveira M. et al. PARP inhibitor efficacy depends on CD8 + T-cell recruitment via intratumoral STING pathway activation in *BRCA*-deficient models of triple-negative breast cancer. *Cancer Discov* 2019;9:722–37. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-1218.
62. Shen J., Zhao W., Ju Z. et al. PARPi Triggers the STING-dependent immune response and enhances the therapeutic efficacy of immune checkpoint blockade independent of *BRCA* status. *Cancer Res* 2019;79:311–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1003.
63. Chabanon R.M., Lord C.J., Postel-Vinay S. PARP inhibition enhances tumor cell-intrinsic immunity in ERCC1-deficient non-small cell lung cancer. *J Clin Invest*

- 2019;129(3):1211–28.
DOI: 10.1172/JCI123319.
64. Huang J., Wang L., Cong Z. et al. The PARP1 inhibitor BMN 673 exhibits immunoregulatory effects in a *BRCA1*(–/–) murine model of ovarian cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;463:551–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.05.083.
65. Wang Z., Sun K., Xiao Y. et al. Niraparib activates interferon signaling and potentiates anti-PD-1 antibody efficacy in tumor models. *Sci Rep* 2019;9(1):1853. DOI: 10.1038/s41598-019-38534-6.
66. Ding L., Kim H.J., Wang Q. et al. PARP inhibition elicits STING-dependent antitumor immunity in *BRCA1*-deficient ovarian cancer. *Cell Rep* 2018;25:2972–80.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.054.
67. Kis-Toth K., Szanto A., Thai T.-H., Tsokos G.C. Cytosolic DNA-activated human dendritic cells are potent activators of the adaptive immune response. *J Immunol* 2011;187:1222–34. DOI: 10.4049/jimmunol.1100469.
68. Reisländer T., Lombardi E.P., Groelly F.J. et al. *BRCA2* abrogation triggers innate immune responses potentiated by treatment with PARP inhibitors. *Nat Commun* 2019;10(1):3143. DOI: 10.1038/s41467-019-11048-5.
69. Son M., Porat A., He M. et al. C1q and HMGB1 reciprocally regulate human macrophage polarization. *Blood* 2016;128:2218–28. DOI: 10.1182/blood-2016-05-719757.
70. Yang M., Liu L., Xie M. et al. Poly-ADP-ribosylation of HMGB1 regulates TNFSF10/TRAIL resistance through autophagy. *Autophagy* 2015;11:214–24. DOI: 10.4161/15548627.2014.994400.
71. Jiao S., Xia W., Yamaguchi H. et al. PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression. *Clin Cancer Res* 2017;23:3711–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3215.
72. Konstantinopoulos P.A., Waggoner S., Vidal G.A. et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma. *JAMA Oncol* 2019;5:1141–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1048.
73. Lampert E.J., Zimmer A.S., Padgett M.R. et al. Combination of PARP inhibitor olaparib, and PD-L1 inhibitor durvalumab, in recurrent ovarian cancer: A proof-of-concept phase 2 study. *Clin Cancer Res* 2020;26(16):4268–79. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0056.
74. Asante D.B., Calapre L., Ziman M. et al. Liquid biopsy in ovarian cancer using circulating tumor DNA and cells: Ready for prime time? *Cancer Lett* 2020;468:59–71. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.10.014.

Вклад авторов

А.И. Стукань: концепция статьи, редактирование текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

А.Ю. Горьянинова, О.А. Гончарова: концепция статьи, редактирование текста рукописи;

З.К. Хачмамук: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

С.В. Шаров: обзор публикаций по теме статьи.

В.В. Дуров: анализ данных КТ и МРТ.

Authors' contributions

A.I. Stukan: concept and design of the study, editing the article, getting data for analysis, analyzing the received data, review of publications on the subject of the article, writing the article;

A.Yu. Goryainova, O.A. Goncharova: concept and design of the study, editing the article;

Z.K. Kchachmamuk: getting data for analysis, analyzing the received data, writing the article;

S.V. Sharov: review of publications on the subject of the article;

V.V. Durov: analysis of CT, MRI data.

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. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient signed written informed consent to the publication of her data.

Влияние COVID-19 на эпидемиологическую ситуацию с раком шейки матки в Иркутской области и г. Иркутске (2010–2020 гг.)

Л.Д. Жуйкова¹, О.А. Ананина¹, Л.В. Пикалова¹, Г.А. Кононова¹, А.А. Каличкин²

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634050 Томск, пер. Кооперативный, 5;

²ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 664035 Иркутск, ул. Фрунзе, 32

Контакты: Ольга Александровна Ананина ananina.olga@bk.ru

Введение. Рост заболеваемости раком шейки матки (РШМ) в Иркутской области обуславливает нарастающую нагрузку на медицинские учреждения всех уровней, поэтому необходим анализ качества оказания онкологической помощи в Иркутской области и ее административном центре (г. Иркутск).

Цель исследования – изучение эпидемиологической ситуации по РШМ в Иркутской области и г. Иркутске с учетом влияния COVID-19.

Материалы и методы. Для анализа использовались годовые формы федерального статистического наблюдения № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» по Иркутской области и г. Иркутску, данные Федеральной службы государственной статистики РФ о половозрастном составе населения за 2010–2020 гг. Расчеты проводились согласно методическим рекомендациям Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена.

Результаты. За исследуемый период (2010–2020 гг.) РШМ был диагностирован у 4 190 женщин по области, из них у 780 – в г. Иркутске с убывлю абсолютного числа впервые заболевших 3,5 и 25 % соответственно. Высокий показатель убывлю в г. Иркутске по сравнению с областью можно объяснить более жестким соблюдением ограничительных мер по противодействию распространению новой коронавирусной инфекции с приостановлением диспансеризации определенных групп взрослого населения, скрининговых программ, а также инфицированием медперсонала и его мобилизацией в респираторные госпитали, что негативно повлияло на организацию онкологической помощи и прежде всего первичную диагностику РШМ. Проведенное исследование показало рост заболеваемости РШМ до начала пандемии и всемирной борьбы с ней как в целом по области, так и в административном центре вплоть до 2019 г. включительно. Показатели ранней диагностики (активная и ранняя выявляемость) значительно выросли по сравнению с 2010 г., но при сравнении с 2019 г. показатели 2020 г. снизились, что также можно объяснить перепрофилированием медицинских учреждений в ковид-госпитали и ограничительными мерами по диспансеризации. Данные указывают на недо выявления патологии на профилактических осмотрах, что свидетельствует о высоком уровне запущенности, особенно для административного центра, так как показатели для него увеличились с 47,1 % (2019 г.) до 53,8 % (2020 г.), и, как следствие, увеличение однодневной летальности с 16,9 до 17,9 %.

Выводы. Ограничительные меры в целях предотвращения COVID-19 в 2020 г. оказали отрицательное влияние на онкоэпидемиологическую обстановку по области, ухудшив показатели качества онкологической помощи.

Ключевые слова: рак шейки матки, COVID-19, онкологическая помощь, Иркутская область, г. Иркутск

Для цитирования: Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Пикалова Л.В. и др. Влияние COVID-19 на эпидемиологическую ситуацию с раком шейки матки в Иркутской области и г. Иркутске (2010–2020 гг.). Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):66–75. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-66-75.

Impact of COVID-19 on the epidemiological situation of cervical cancer in Irkutsk region and Irkutsk city (2010–2020)

L.D. Zhuykova¹, O.A. Ananina¹, L.V. Pikalova¹, G.A. Kononova¹, A.A. Kalichkin²

¹Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Per., Tomsk 634050, Russia;

²Regional Oncology Dispensary; 32 Frunze St., Irkutsk 664035, Russia

Contacts: Olga Aleksandrovna Ananina ananina.olga@bk.ru

Background. The increasing incidence of cervical cancer in Irkutsk region causes a growing workload for healthcare institutions of all levels. Therefore, we considered it necessary to analyze the quality of cancer care in Irkutsk region and its administrative center (Irkutsk city).

Objective: to analyze the epidemiological situation of cervical cancer in Irkutsk region and Irkutsk city with the consideration of COVID-19 impact.

Materials and methods. We used annual forms of federal statistical surveillance No. 7 "Information on malignant tumors" and No. 35 "Information on patients with malignant tumors" for Irkutsk region and Irkutsk city, as well as the information from the Federal State Statistics Service of the Russian Federation on the age-sex structure of population for 2010–2020. All calculations were performed in accordance with the methodological recommendations of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute.

Results. A total of 4,190 women were diagnosed with cervical cancer in Irkutsk region in 2010–2020; of them, 780 were from Irkutsk. We observed a 3.5 % and a 25 % decrease in the absolute number of new cases in Irkutsk region and Irkutsk city, respectively. Such a difference between the region and the city can be explained by a stricter adherence to the measures aimed at prevention of new coronavirus infection with suspended screening of certain groups of the adult population, as well as infection of healthcare professionals and their mobilization to COVID-19 hospitals, which had a negative impact on cancer care and, first of all, primary diagnostics of cervical cancer. There was an increase in the incidence of cervical cancer before the pandemic in both Irkutsk region and Irkutsk city up to 2019. The effectiveness of early diagnosis (active and early detection) increased significantly from 2010 to 2019; however, it became lower in 2020, due to transformation of many inpatient settings into COVID-19 hospitals and restrictive measures for preventive medical examination. Our findings suggest underdiagnosis of diseases during screening: we observed an increasing proportion of patients with late diagnosis (from 47.1 % in 2019 to 53.8 % in 2020), and, as a result, an increase in one-year mortality (from 16.9 to 17.9 %).

Conclusion. Preventive measures for COVID-19 had a negative impact on the epidemiological situation of cancer in Irkutsk region in 2020 and worsened the quality of cancer care.

Key words: cervical cancer, COVID-19, cancer care, Irkutsk region, Irkutsk

For citation: Zhuykova L.D., Ananina O.A., Pikalova L.V. et al. Impact of COVID-19 on the epidemiological situation of cervical cancer in Irkutsk region and Irkutsk city (2010–2020). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(1):66–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-66-75.

Введение

По данным GLOBOCAN 2020, к 2040 г. в мире ожидается увеличение числа случаев заболевания раком шейки матки (РШМ) до 798 тыс., а числа умерших от РШМ — до 481 тыс. женщин [1, 2]. В Сибирском федеральном округе (СФО), как и в мире, растет онкологическая заболеваемость [3], в том числе заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) половых органов в женской популяции. Стандартизованные показатели (СП) заболеваемости РШМ женского населения на отдельных территориях СФО в 2015–2019 гг. имели значительную вариабельность с минимальным уровнем в Новосибирской области ($14,1^{10}_{0000}$) и с максимальным — в Республике Тыва ($43,3^{30}_{0000}$). Показатель одногодичной летальности — один из объективных критериев оценки состояния онкологической службы на территории — в СФО составил 15,9 % (по РФ — 13,5 %), увеличившись с 2015 г. на 0,3 %. Самый высокий уровень летальности на 1-м году отмечен в Республике Хакасия (29,9 %), Кемеровской (19,7 %) и Новосибирской (18,8 %) областях. Наименьшая одногодичная летальность была в Республике Алтай (11,1 %) и Алтайском крае (12,4 %) [4].

Стремительное распространение пандемии COVID-19 и большое число зараженных по всему миру (включая Россию и СФО) оказывают значительную нагрузку на здравоохранение всех стран [5, 6]. В сложившейся ситуации особое внимание следует уделить онкологическим больным — это сложный контингент пациентов, которые являются группой повышенного риска инфицирования COVID-19. Необходимо учитывать, что в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения онкологические больные в своем большинстве по возрастному критерию относятся к контингентам пожилого (60–74 года) и старческого возраста (75–90 лет). Это ассоциировано с наличием сопутствующей патологии (болезни сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, хронические болезни печени и почек), которая повышает риск инфицирования COVID-19 и более тяжелого осложненного течения инфекции у данной когорты онкобольных [7].

Рост заболеваемости РШМ и влияние COVID-19 обуславливают нарастающую нагрузку на медицинские учреждения всех уровней (фельдшерско-акушерские пункты, поликлиники, больницы, онкологические диспансеры, специализированные центры), поэтому

необходим анализ качества оказания онкологической помощи в отдельном субъекте в целом и его административном центре [8, 9].

Цель исследования — изучение эпидемиологической ситуации по РШМ в Иркутской области и в г. Иркутске с учетом влияния COVID-19.

Материалы и методы

Для анализа использовались годовые формы федерального статистического наблюдения №7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и №35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» по Иркутской области и г. Иркутску, данные о половозрастном составе населения г. Иркутска и Иркутской области, предоставленные Федеральной службой государственной статистики РФ за 2010–2020 гг. Показатели экстенсивные (%) и стандартизованные на 100 тыс. населения (СП, мировой стандарт Всемирной организации здравоохранения, 2001 г.), темп их прироста (%), кумулятивный риск, средний возраст заболевших вычисляли с применением компьютерной программы «ОНКОСТАТ» [10]. Показатели качества оказания онкологической помощи пациенткам с РШМ (активная выявляемость, ранняя выявляемость, запущенность, одногодичная летальность, удельный вес больных, состоящих на диспансерном учете 5 лет и более) рассчитывали по методическим рекомендациям Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена [11].

Результаты и обсуждение

За период исследования (2010–2020 гг.) в Иркутской области было зарегистрировано 63 619 женщин с впервые в жизни выявленным ЗНО, из них у 4 190 (6,6 %) пациенток был поставлен диагноз РШМ (каждая 15-я онкологическая больная). В Иркутске была зарегистрирована 18 361 женщина, из которых у 780 (4,2 %) был диагностирован РШМ (каждая 23-я онкологическая больная) (табл. 1). Убыль абсолютного числа женщин, заболевших ЗНО шейки матки, за период исследования составила: в Иркутской области — 3,5 %, в административном центре — 25 %. Причем за период 2010–2019 гг. наблюдался прирост абсолютного числа заболевших женщин: 8,7 % в Иркутской области и 1,5 % в г. Иркутске. Меньшее число заболевших в 2020 г. как в Иркутской области, так и в РФ в целом обусловлено введением ограничительных мер, направленных на предупреждение распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19. Скрининг злокачественных новообразований, в том числе на РШМ, в 2020 г. был приостановлен, что снизило показатели заболеваемости этой патологией.

В структуре онкологической заболеваемости женского населения Иркутской области и г. Иркутска ведущей онкологической патологией в 2020 г. были

злокачественные опухоли молочной железы (20,2 и 21,4 % соответственно) (рис. 1, 2). На 2-м месте, как в области, так и в административном центре, представлен рак кожи без меланомы (10,2 и 11,7 %), на 3-м — рак ободочной кишки (7,1 и 7,3 %), на 4-м — рак тела матки (6,8 и 6,4 %). РШМ по области занял 5-е место (5,9 %), по Иркутску — 12-е (3,1 %). Различия в структуре заболеваемости РШМ в городе и области можно объяснить тем, что в административном центре у женщин больше возможностей диагностики и лечения предраковой патологии шейки матки.

В динамике за период исследования у женщин в Иркутской области увеличилась доля ЗНО поджелудочной железы (с 2,8 до 4,0 %), тела матки (с 5,7 до 6,8 %) и легкого (с 4,6 до 5,6 %), но снизилась доля ЗНО кожи без меланомы (с 12,8 до 10,2 %) и желудка (с 6,2 до 5,1 %). В г. Иркутске наблюдалось увеличение доли ЗНО тела матки (с 4,7 до 6,4 %), молочной (с 19,9 до 21,4 %) и поджелудочной железы (с 2,5 до 3,8 %), а снижение доли ЗНО отмечено при раке кожи без меланомы (с 14,6 до 11,7 %), желудка (с 5,9 до 3,9 %) и шейки матки (с 4,7 до 3,1 %). СП заболеваемости РШМ в РФ и СФО увеличивался на протяжении всех лет до начала пандемии COVID-19 [12]. В динамике в 2010–2019 гг. наблюдалась стабилизация заболеваемости РШМ с приростом 11,3 % в Иркутской области и убылью 14,5 % в административном центре. СП заболеваемости РШМ в 2020 г. по сравнению с 2019 г. статистически значимо ($p < 0,05$) снизился в Иркутской области с 21,7 до 19,3^{0/0000}, в г. Иркутске — с 14,2 до 11,2^{0/0000} (в СФО — с 17,9 до 19,1^{0/0000}), что обусловлено недовывявлением злокачественных новообразований шейки матки в связи с введенными противоэпидемическими мероприятиями COVID-19 в медицинских учреждениях (см. табл. 1).

В 2020 г. по уровню заболеваемости РШМ среди 10 территорий СФО Иркутская область находилась на 4-м месте. Самые высокие СП заболеваемости, превышающие средний уровень по СФО (16,1^{0/0000}), были отмечены в Республике Тыва (25,6^{0/0000}) и Республике Хакасия (22,2^{0/0000}), в Красноярском крае (19,7^{0/0000}) и Иркутской (19,3^{0/0000}) области, а минимальные — в Республике Алтай (10,4^{0/0000}) и Алтайском крае (11,5^{0/0000}) (рис. 3).

Средний возраст заболевших РШМ по области за период исследования (2010–2020 гг.) составил $49,9 \pm 0,5$ (в СФО — $50,8 \pm 0,3$). В г. Иркутске средний возраст заболевших был выше, чем по области, на 1 год и составил $50,9 \pm 1,1$ года, но различия не являются статистически значимыми ($p > 0,05$).

Кумулятивный риск развития ЗНО шейки матки у женщин в Иркутской области за последнее 5-летие (2016–2020 гг.) в среднем составил 2,5 %, в Иркутске — 1,7 %. Анализ динамики показателей состояния онкологической помощи населению Иркутской области

Таблица 1. Динамика показателей заболеваемости женского населения Иркутской области и г. Иркутска, Сибирского федерального округа и России раком шейки матки за 2010–2020 гг., 0/0000

Table 1. Dynamics of cervical cancer female population incidence rates of Irkutsk region, Irkutsk, Siberian Federal District and the Russian Federation in 2010–2020, 0/0000

Год Year	Иркутская область Irkutsk region			г. Иркутск Irkutsk			Сибирский федера- льный округ Siberian Federal District	Россия Russian Federation
	Абс. число Abs. number	ИП Crude rate	СП ASR (World)	Абс. число Abs. number	ИП Crude rate	СП ASR (World)	СП ASR (World)	СП ASR (World)
2010	345	26,6 ± 3,0	20,7 ± 1,2	68	20,9 ± 5,2	16,6 ± 2,1	15,8 ± 0,4	13,7 ± 0,1
2011	360	27,8 ± 3,0	21,0 ± 1,2	65	19,7 ± 4,9	15,8 ± 2,0	16,7 ± 0,4	13,7 ± 0,1
2012	386	29,6 ± 3,2	22,1 ± 1,2	69	20,6 ± 5,2	16,6 ± 2,1	17,2 ± 0,4	13,9 ± 0,1
2013	391	30,0 ± 3,2	21,9 ± 1,2	67	19,7 ± 5,0	14,7 ± 1,9	18,5 ± 0,4	14,2 ± 0,1
2014	386	29,8 ± 3,2	22,3 ± 1,2	75	21,8 ± 5,1	16,7 ± 2,0	19,0 ± 0,4	14,5 ± 0,1
2015	383	30,0 ± 3,2	22,3 ± 1,2	70	20,2 ± 4,9	15,1 ± 1,9	20,2 ± 0,4	15,0 ± 0,1
2016	383	30,1 ± 3,2	22,4 ± 1,2	66	19,0 ± 4,8	14,1 ± 1,9	20,2 ± 0,4	15,5 ± 0,1
2017	409	31,5 ± 3,4	23,2 ± 1,2	84	24,2 ± 5,5	17,5 ± 2,0	21,0 ± 0,4	15,8 ± 0,1
2018	439	34,2 ± 3,4	24,9 ± 1,3	96	27,7 ± 5,7	19,8 ± 2,1	18,4 ± 0,4	15,8 ± 0,1
2019	375	29,6 ± 3,2	21,7 ± 1,2	69	19,9 ± 5,0	14,2 ± 1,8	17,9 ± 0,4	15,4 ± 0,1
2020	333	26,4 ± 3,0	19,3 ± 1,1	51	14,7 ± 4,3	11,2 ± 1,7	16,1 ± 0,4	—
2010–2019 (прирост (убыль)), % 2010–2019 (increase (decrease)), %	8,7	11,3	4,8	1,5	–6,2	–14,5	11,7	12,4
2010–2020 (прирост (убыль)), % 2010–2020 (increase (decrease)), %	3,6	–0,8	–7,7	—	–29,7	–32,5	1,9	—

Примечание. СП — стандартизованный показатель; ИП — интенсивный показатель.

Note. ASR — age-standardized rate.

и административного центра позволяет осуществлять объективную оценку комплекса различных аспектов противораковой борьбы, оценить характер позитивных и негативных сдвигов, определить имеющиеся проблемы [13, 14].

За исследуемый период активная выявляемость РШМ в области увеличилась в 2,4 раза и составила в 2020 г. 51,0 % (в РФ — 37,3 %), в г. Иркутске возросла в 2,5 раза и составила 53,1 %. Однако при сравнении показателей 2019 г. и 2020 г. произошло снижение показателя как по области, так и в административном центре. В СФО в целом показатель повысился с 42,5 до 43,0 %, но не за счет увеличения числа активно выявленных больных РШМ, а за счет снижения по сравнению с 2019 г. абсолютного числа пациенток, взятых впервые на учет с данной патологией (рис. 4). Степень распространенности опухолевого процесса

на момент постановки диагноза также является одним из основных показателей, характеризующих состояние онкологической помощи. Наблюдается небольшое снижение доли выявления онкопатологии шейки матки на ранних стадиях (I–II стадии) с 52,6 % в 2019 г. до 52,0 % в 2020 г. по области и на 4,7 % до 46,2 % в 2020 г. в Иркутске. Запущенность (III–IV стадия) в Иркутской области практически не изменилась: 47,2 % в 2019 г. и 47,4 % в 2020 г. (в СФО — 35,1 и 35,9 % соответственно). В г. Иркутске же показатель увеличился на 5,7 % (рис. 5).

Показатели ранней диагностики и запущенности РШМ косвенно зависят от охвата населения диспансеризацией, скринингом и онкологической настороженности у врачей общей лечебной сети, в том числе на профилактических осмотрах. В свою очередь от степени распространенности опухолевой патологии

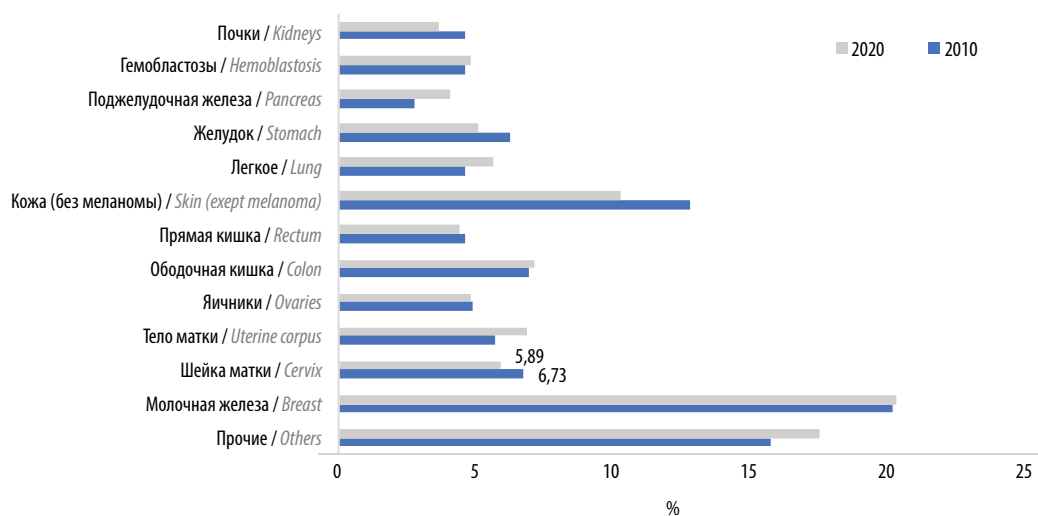


Рис. 1. Структура онкологической заболеваемости женщин в Иркутской области в 2010 и 2020 г., %

Fig. 1. Structure of cancer incidence in women in Irkutsk region in 2010 and 2020, %

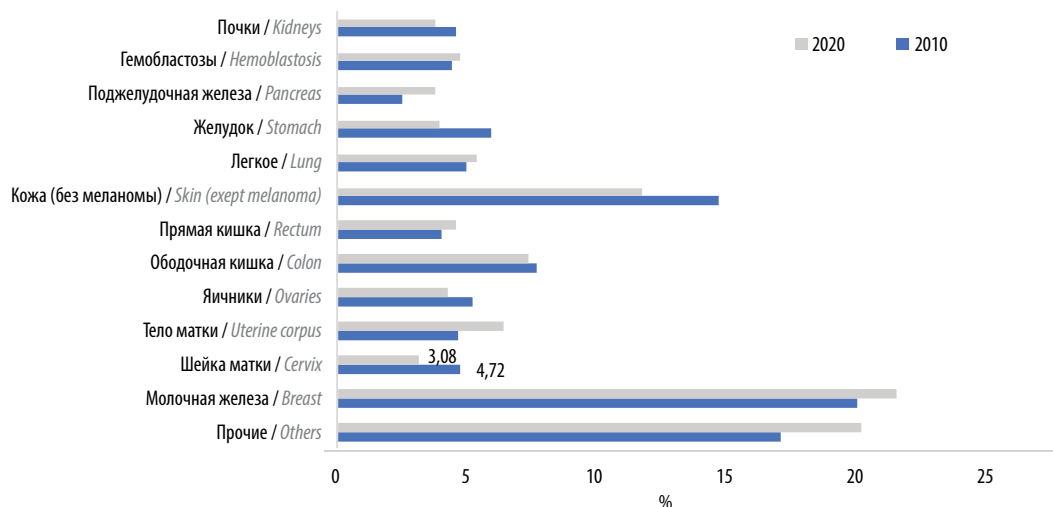


Рис. 2. Структура онкологической заболеваемости женщин в г. Иркутске в 2010 и 2020 г., %

Fig. 2. Structure of cancer incidence in women in Irkutsk city in 2010 and 2020, %

на момент постановки диагноза зависит прогноз заболевания, в том числе показатель одногодичной летальности.

По сравнению с 2019 г. одногодичная летальность по области в 2020 г. увеличилась с 15,5 до 16,0 %. В административном центре показатель возрос даже больше, чем по области, — с 16,9 до 17,9 %. В СФО одногодичная летальность была в 2020 г. ниже, чем в 2019 г. (14,4 и 15,9 % соответственно) за счет меньшего числа умерших на 1-м году с момента установления диагноза в 2020 г. и числа больных РШМ с впервые в жизни установленным диагнозом РШМ в 2019 г. (рис. 6). Важным для оценки корректности установления стадии ЗНО является показатель соотношения одногодичной летальности и IV стадии за предыдущий год [15],

свидетельствующий о несоответствии регистрируемой степени распространения опухолевого процесса фактическому, если он больше единицы. За анализируемый период в области в первый 5-летний период (2010–2014 гг.) индекс был 1,2, а во второй (2016–2020 гг.) — 0,9, что косвенно указывает на повышение онкологической грамотности врачей при верификации ЗНО и уточнении стадии заболевания на основе современных классификаций. В г. Иркутске ситуация аналогична: 1,1 и 0,8 соответственно. В СФО на протяжении всего периода исследования показатель больше единицы (табл. 2).

Комплексный показатель — индекс накопления контингентов — обусловлен многими факторами онкоэпидемиологической обстановки на территории,

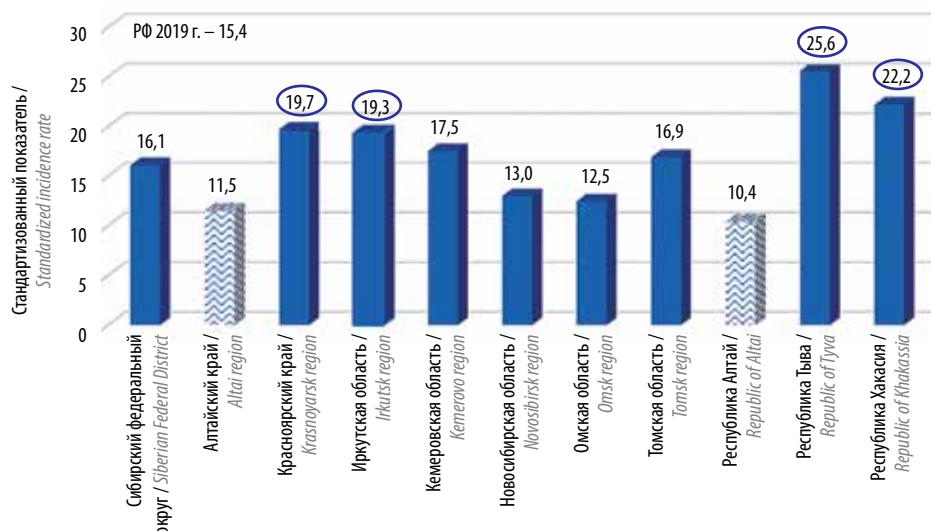


Рис. 3. Стандартизованные показатели заболеваемости (на 100 тыс. населения) раком шейки матки на территориях Сибирского федерального округа в 2020 г.

Fig. 3. Standardized incidence rates (per 100,000 population) of cervical cancer in the territories of the Siberian Federal District in 2020

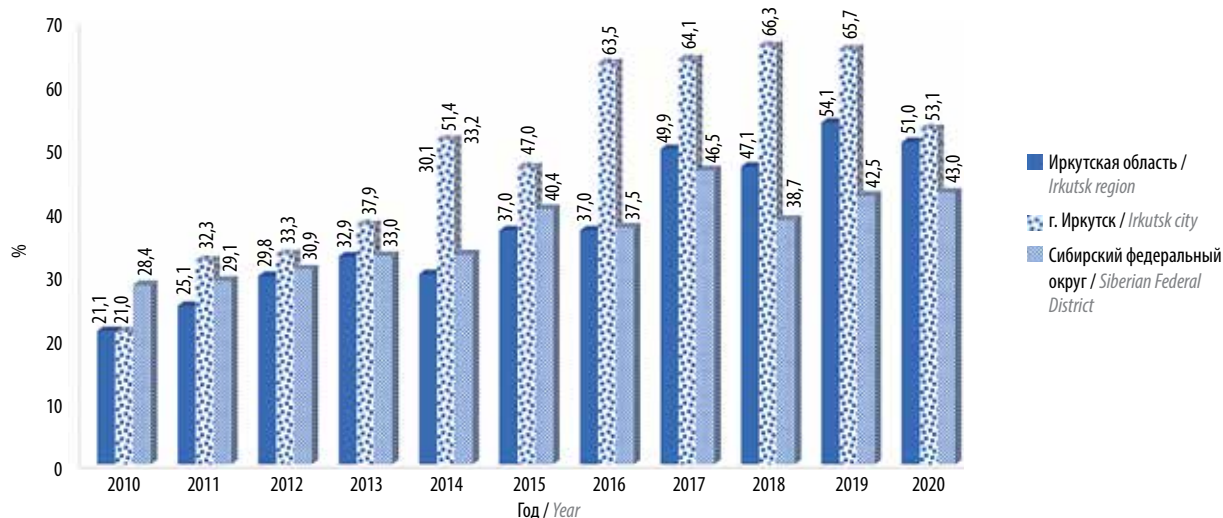


Рис. 4. Активная выявляемость рака шейки матки в Иркутской области, г. Иркутске, Сибирском федеральном округе в 2010–2020 гг., %

Fig. 4. Active detection of cervical cancer in Irkutsk region, Irkutsk city, and Siberian Federal District in 2010–2020, %



Рис. 5. Показатели запущенности (III–IV стадии) при раке шейки матки в Иркутской области, г. Иркутске и Сибирском федеральном округе за период 2011–2020 гг., %

Fig. 5. Proportion of patients diagnosed with cervical cancer at late stages (III–IV) in Irkutsk region, Irkutsk city, and Siberian Federal District in 2011–2020, %

ассоциирован со своевременностью выявления онкопатологии и эффективностью специализированного лечения. По области за период исследования индекс увеличился с 8,3 (2010 г.) до 11,9 (2020 г.), а в г. Иркутске – с 10,2 до 16,4 соответственно. При сравнении данных 2019 и 2020 г. также наблюдается увеличение показателя в г. Иркутске с 12,2 до 16,4, в Иркутской области – с 10,1 до 11,9; в СФО (с 10,2 до 11,5) показатель практически совпадает с областью, что связано с малым числом регистрируемых больных с впервые в жизни установленным диагнозом в 2020 г. (рис. 7).

Таким образом, показатели, характеризующие состояние онкологической помощи больным РШМ в 2020 г., свидетельствуют о недовыявлении данной патологии на территории Иркутской области, в том

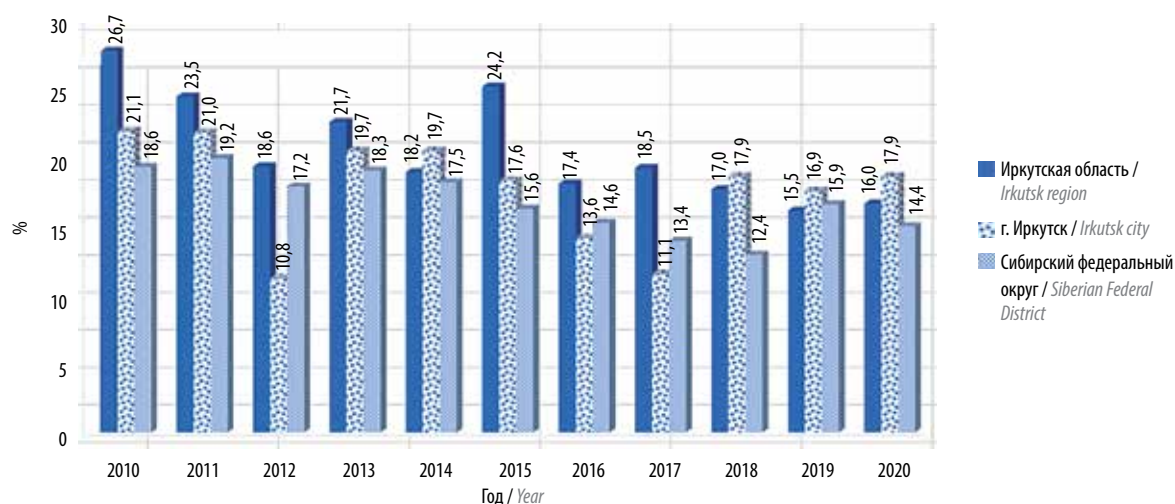


Рис. 6. Летальность одногодичная при раке шейки матки в Иркутской области, г. Иркутске, Сибирском федеральном округе в 2010–2020 гг., %
Fig. 6. One-year mortality in patients with cervical cancer in Irkutsk region, Irkutsk city, and Siberian Federal District in 2010–2020, %

Таблица 2. Соотношение числа пациенток с опухолями IV стадии и летальностью на 1-м году с момента установления диагноза в Иркутской области, г. Иркутске, Сибирском федеральном округе в 2010–2020 гг.

Table 2. The ratio of the number with stage IV tumors patients and mortality in the first year, from the moment of diagnosis in Irkutsk region, Irkutsk, Siberian Federal District in 2010–2020

Регион Region	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Иркутская область Irkutsk Region	1,3	1,4	1,2	1,1	1,1	1,1	0,8	1,0	0,9	0,8	0,9
г. Иркутск Irkutsk	1,1	1,3	0,7	0,9	1,3	1,0	0,6	1,0	0,9	0,8	0,7
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	1,8	2,2	2,0	2,0	1,9	1,5	1,7	1,6	1,5	1,6	1,6

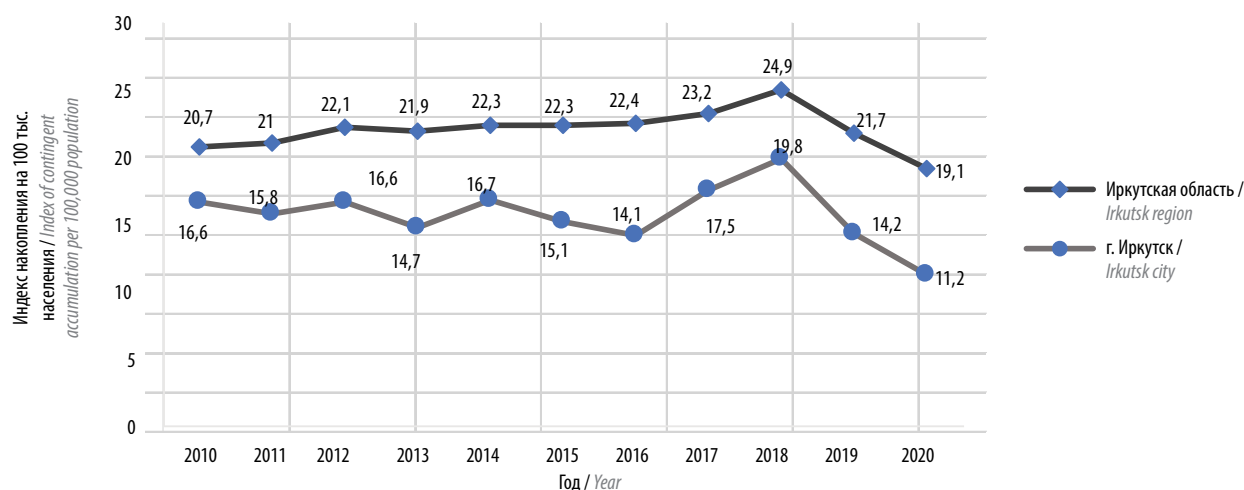


Рис. 7. Индекс накопления контингентов Иркутской области, г. Иркутска, Сибирского федерального округа в 2010–2020 гг.
Fig. 7. Index of contingent accumulation in Irkutsk region, Irkutsk city, and Siberian Federal District in 2010–2020

числе в ее административном центре. Отмечены снижение ранней выявляемости, высокий уровень запущенности (особенно в административном центре, где показатели увеличились) и, как следствие, выросшая одногодичная летальность.

Заключение

В 2020 г. ограничительные мероприятия, введенные для предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции, оказали негативное влияние на состояние онкологической помощи не только в РФ, но и в СФО, и в Иркутской области в частности. Анализ свидетельствует о недовывявлении ЗНО и ухудшении большинства качественных показателей при РШМ в Иркутской области и г. Иркутске.

В результате сложившейся негативной эпидемиологической ситуации в связи с пандемией COVID-19 важным и своевременным решением Министерства здравоохранения РФ (МЗ РФ) явилась разработка и утверждение Приказа МЗ РФ от 27 апреля 2021 г. № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения», предусматривающего совершенствование профилактического направления системы первичной медико-санитарной помощи в РФ на ближайшие 6 лет до 2027 г. В рамках данного Приказа МЗ РФ первоочередность на углубленную диспансеризацию предоставляется гражданам, перенесшим коронавирусную инфекцию и имеющим в анамнезе хронические заболевания. В соответствии с Приложением № 2 Приказа перечень мероприятий скрининга и методов исследований, направленных на раннее выявление РШМ, включает в себя на 1-м этапе диспансеризации скрининг на выявление ЗНО шейки матки: в возрасте 18 лет и старше — осмотр фельдшером (акушеркой) или врачом акушером-гинекологом 1 раз в год; в возрасте от 18 до 64 лет включительно — взятие мазка с шейки матки, цитологическое исследование мазка с шейки матки

1 раз в 3 года (за исключением случаев невозможности проведения исследования по медицинским показаниям в связи с экстирпацией матки, *virgo*). Цитологическое исследование мазка (соскоба) с шейки матки проводится окрашиванием по методу Папаниколау (применять другие способы окраски нельзя). Цитологические исследования мазка (соскоба) с шейки матки могут проводиться по медицинским показаниям без ограничений по числу и частоте [16].

Кроме того, с 1 января 2022 г. в РФ вступил в силу приказ МЗ РФ № 116 от 19.02.2021 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях», положения которого направлены на совершенствование специализированной медицинской помощи по профилю «онкология», в том числе при новообразованиях шейки матки. Новый приказ регулирует организационную деятельность медицинских учреждений и их подразделений, а также определяет стандарты технического оснащения и штатные объемы. Кроме того, данный приказ МЗ РФ предусматривает оказание медицинской помощи (первичная, специализированная или паллиативная) при онкозаболеваниях, входящих в рубрики C00–C97, D00–D09, D21, D31–33 и D35–D48 МКБ-10. При этом важным нововведением данного Приказа МЗ РФ является обязательный учет и мониторинг контингентов больных с новообразованиями неопределенного или неизвестного характера женской половой сферы (D39). Также, согласно данному приказу, порядок взаимодействия между медицинскими организациями первичного звена и онкологическим диспансером, маршрутизацию онкологических больных на территории субъекта определяют региональные органы государственной власти. Граждане при этом сохраняют право на выбор медицинской организации для оказания им помощи. Медицинская помощь может оказываться также с применением телемедицинских технологий (консультации или участие в консилиуме врачей) [17].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Available at: <https://gco.iarc.fr/>.
2. Пак Р.В. Эпидемиологические особенности рака шейки матки в мире. Вестник КазНМУ, 2019. Доступно по: <https://articlekz.com/article/24513>. [Pak R.V. Epidemiological features of cervical cancer in the world. Bulletin of KazNMU, 2019. Available at: <https://articlekz.com/article/24513>. (In Russ.)].
3. Жуйкова Л.Д., Чойнзоннов Е.Л., Ананина О.А. и др. Онкологическая заболеваемость в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Сибирский онкологический журнал 2019;18(6):5–11. [Zhuykova L.D., Choyntonov E.L., Ananina O.A. et al. Cancer incidence in the Siberian and Far Eastern Federal Districts. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal* = *Siberian Journal of Oncology* 2019;18(6):5–11. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-5-11.
4. Жуйкова Л.Д., Одинцова И.Н., Ананина О.А. и др. Заболеваемость раком шейки матки в Сибирском федеральном округе. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):76–83. [Zhuykova L.D., Odintsova I.N., Ananina O.A. et al. The incidence of cervical cancer in the Siberian Federal District. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy* = *Tumors of the female reproductive system* 2020;16(4):76–83. (In Russ.)].
5. Considerations for implementing and adjusting public health and social measures in the context of COVID-19. Interim guidance 14 June 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/item/considerations-in-adjusting-public-health-and-social-measures-in-the-context-of-covid-19>.

- health-and-social-measures-in-the-context-of-covid-19-interim-guidance.
6. COVID-19: occupational health and safety for health workers. Interim guidance 2 February 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339151>.
 7. Каприн А.Д., Гамеева Е.В., Рошин Д.О. и др. Ремоделирование онкологической службы в условиях пандемии COVID-19 в федеральном научном центре 1-го уровня. Исследования и практика в медицине 2020;7(2):10–21. [Kaprin A.D., Gamedeva E.V., Roshchin D.O. et al. Remodeling of the oncology service in the conditions of the COVID-19 pandemic at the federal research center of the 1st level. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practice in Medicine 2020;7(2):10–21. (In Russ.)]. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-2-1.
 8. Пикалова Л.В., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А. и др. Влияние новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на состояние онкологической службы в Сибирском федеральном округе в 2020 г. Материалы VII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2021». Санкт-Петербург, 2021. С. 374–375. [Pikalova L.V., Zhuykova L.D., Ananina O.A. et al. The impact of a new coronavirus infection (COVID-19) on the state of the oncological service in the Siberian Federal District in 2020. Materials of the VII St. Petersburg International Oncological Forum “White Nights 2021”. Saint Petersburg. 2021. Pp. 374–375. (In Russ.)].
 9. Чойнзон Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д. Состояние раковых регистров в регионе Сибири и Дальнего Востока. Российский онкологический журнал 2011;(6):42–5. [Choyzonov E.L., Pisareva L.F., Zhuykova L.D. The state of cancer registries in the region of Siberia and the Far East. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology 2011;(6):42–5. (In Russ.)].
 10. Гольдин В.Д., Писарева Л.Ф., Ананина О.А. и др. Регистрационное свидетельство на программу для ЭВМ «Онко-стат» («Онкологическая статистика»). Регистрационный номер 2014616130 от 11.06.2014 в РОСПАТЕНТе ФГУ ФИПС. [Goldin V.D., Pisareva L.F., Ananina O.A. et al. Registration certificate for the computer program “Oncostat” (“Oncological statistics”). Registered No. 2014616130 dated 11.06.2014 in Rospatent FSU FIPS. (In Russ.)].
 11. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2014. 40 с. [Petrova G.V., Gretsova O.P., Kaprin A.D., Starinskiy V.V. Characteristics and methods of calculating medical and statistical indicators used in oncology. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2014. 40 p. (In Russ.)].
 12. Чойнзон Е.Л., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А. и др. Эпидемиология злокачественных новообразований в административных центрах Сибирского федерального округа. Экология человека 2020;(11):53–9. [Choyzonov E.L., Zhuykova L.D., Ananina O.A. et al. Epidemiology of malignant neoplasms in the administrative centers of the Siberian Federal District. Ekologiya cheloveka = Human Ecology 2020;(11):53–9. (In Russ.)].
 13. Одиноцова И.Н., Писарева Л.Ф., Ананина О.А. и др. Онкологическая ситуация в Сибири и на Дальнем Востоке. Сибирский онкологический журнал 2015;(S2):39–40. [Odintsova I.N., Pisareva L.F., Ananina O.A. et al. The oncological situation in Siberia and the Far East. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2015;(S2):39–40. (In Russ.)].
 14. Жуйкова Л.Д., Чойнзон Е.Л., Ананина О.А. и др. Состояние онкологической помощи населению административных центров Сибирского федерального округа. Профилактическая медицина 2021;24(3):7–13. [Zhuykova L.D., Choyzonov E.L., Ananina O.A. et al. The cancer care status for the population of the administrative centers of the Siberian federal region. Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine 2021;24(3):7–13. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed2021240317.
 15. Леонов М.Г., Шелякина Т.В., Ахматханов Х.У., Бабанская К.А. Оценка онко-эпидемиологической ситуации и состояния диагностики рака шейки матки в Чеченской Республике. Эффективная фармакотерапия 2019;15(24):16–9. [Leonov M.G., Shelyakina T.V., Akhmatkhanov Kh.U., Babanskaya K.A. Assessment of the oncoepidemiological situation and the state of diagnosis of cervical cancer in the Chechen Republic. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy 2019;15(24):16–9. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-24-16-19.
 16. Приказ МЗ РФ от 27 апреля 2021 г. № 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Доступно по: <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/1471241/#ixzz71zB1gMA7>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 404n dated April 27, 2021 “On approval of the procedure for conducting preventive medical examination and medical examination of certain groups of the adult population”. Available at: <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/1471241/#ixzz71zB1gMA7>. (In Russ.)].
 17. Приказ Минздрава России от 19 февраля 2021 г. № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях». Доступно по: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400433605/#ixzz76KMHxul4>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 116n dated February 19, 2021 “On approval of the Procedure for providing medical care to adults with oncological diseases”. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400433605/#ixzz76KMHxul4>. (In Russ.)].

Вклад авторов

Л.Д. Жуйкова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
О.А. Ананина, А.А. Каличкин: анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Л.В. Пикалова, Г.А. Кононова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.
Authors' contribution
L.D. Zhuykova: developing the study design and drafting the article;
O.A. Ananina, A.A. Kalichkin: performing data analysis and drafting the article;
L.V. Pikalova, G.A. Kononova: reviewing relevant publications and performing data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Ананина / O.A. Ananina: <https://orcid.org/0000-0001-8002-3189>

Л.Д. Жуйкова / L.D. Zhuykova: <https://orcid.org/0000-0003-3536-8473>

Л.В. Пикалова / L.V. Pikalova: <https://orcid.org/0000-0003-1453-2254>

Г.А. Кононова / G.A. Kononova: <https://orcid.org/0000-0001-6010-6462>

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 Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The work was approved by the local ethics committee of the Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Новый алгоритм для оценки риска рака яичников у пременопаузальных женщин с объемными образованиями малого таза

М.С. Кацюба^{1, 2}, Р.Ш. Хасанов^{1, 2}, Т.И. Маджидов³, Г.З. Муратова³, Г.А. Усманова², А.Ф. Ахметзянова², А. Рахимбекова³, В.В. Терентьева^{1, 2}, Г.Р. Фахрутдинова²

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Муштары, 11;

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. профессора М.З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

³ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18

Контакты: Михаил Сергеевич Кацюба mkatsuba@mail.ru

Цель исследования — предложить оригинальный алгоритм для оценки риска злокачественного новообразования (ЗНО) у пременопаузальных пациенток с объемными образованиями малого таза, который обеспечивал бы более высокую прогностическую эффективность, чем традиционный алгоритм ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm).

Материалы и методы. Тренировочная группа состояла из 284 пациенток, из них с доброкачественными заболеваниями — 249, с ЗНО или пограничными опухолями яичников (ПОЯ) — 35. Был разработан оригинальный алгоритм — Казанский индекс овариального рака (ROCK-индекс, ROCK-I), использующий в качестве переменных сывороточные концентрации опухолевых маркеров СА125 и HE4, а также возраст пациентки. Валидационная группа состояла из 227 пациенток, из них 193 — с доброкачественными заболеваниями, 27 — с ЗНО и 7 — с ПОЯ.

Результаты. В валидационной группе из 193 случаев доброкачественных заболеваний ROCK-I дал 15 ложноположительных результатов, что оказалось в 2 раза меньше, чем у алгоритма ROMA (30 ложноположительных результатов). Таким образом, специфичность ROCK-I и ROMA составила соответственно 92,2 и 84,5 % ($p = 0,017$). Чувствительность ROCK-I и ROMA для прогнозирования эпителиальных ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III равнялась 96,3 и 92,6 % соответственно ($p = 0,55$); для прогнозирования всех ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III — 90 и 86,7 % ($p = 0,69$). Предсказательная точность положительного результата (PPV) ROCK-I и ROMA составила 65,1 и 47,4 % соответственно ($p = 0,073$). При использовании в валидационной группе сценария распознавания «доброкачественные vs эпителиальные ЗНО всех стадий вместе с ПОЯ стадий IC2–III» площади под ROC-кривыми (ROC-AUC) ROCK-I, ROMA и СА125 равнялись 0,988, 0,946 и 0,937 соответственно. При этом превосходство ROCK-I над СА125 было статистически значимым ($p = 0,01$), в то время как численное превосходство ROMA над СА125 было невыраженным и статистически незначимым ($p = 0,79$).

Заключение. Предложенный ROCK-индекс в данном материале превзошел по диагностической эффективности как традиционный опухолевый маркер СА125, так и алгоритм ROMA. Если независимая валидация на более обширном клиническом материале продемонстрирует аналогичное по величине преимущество ROCK-I над ROMA, предложенный ROCK-I, вероятно, сможет стать новой основой для рутинного использования опухолевого маркера HE4 у пременопаузальных женщин с объемными образованиями малого таза.

Ключевые слова: рак яичников, опухоль яичников, злокачественное новообразование, риск рака яичников, объемные образования малого таза, СА125, HE4, индекс ROMA, опухолевые маркеры, предиктивная модель

Для цитирования: Кацюба М.С., Хасанов Р.Ш., Маджидов Т.И. и др. Новый алгоритм для оценки риска рака яичников у пременопаузальных женщин с объемными образованиями малого таза. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):76–86. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-76-86.

A new algorithm to assess the risk of malignancy in premenopausal patients with pelvic mass

M.S. Katsyuba^{1, 2}, R.Sh. Khasanov^{1, 2}, T.I. Madzhidov³, G.Z. Muratova³, G.A. Usmanova², A.F. Akhmetzyanova², A. Rakhimbekova³, V.V. Terentyeva^{1, 2}, G.R. Fakhrutdinova²

¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan 420012, Russia;

²Republican Clinical Cancer Center named after prof. M.Z. Sigal; 29 Sibirsky Tract St., Kazan 420029, Russia;

³Kazan (Volga region) Federal University; 18 Kremlevskaya St., Kazan 420008, Russia

Contacts: Mikhail Sergeevich Katsyuba mkatsuba@mail.ru

Objective: to elaborate a new algorithm, based on serum CA125, HE4 and age, to assess the risk of malignancy in premenopausal patients with pelvic mass, which performs better than Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA).

Materials and methods. The training dataset included 284 premenopausal patients operated because of the presence of pelvic mass, out of which there were 249 patients with benign diseases and 35 patients with malignant or borderline tumors. A novel algorithm, based on serum HE4, CA125 and patient's age as variables, has been developed. This algorithm was named Risk of Ovarian Cancer Kazan Index (ROCK-I). The validating dataset consisted of 227 consecutively operated premenopausal patients with pelvic mass out of which there were 193 cases of benign diseases, 27 cancers and 7 borderline ovarian tumors (BOT).

Results. In the validating dataset ROCK-I and ROMA demonstrated 15 and 30 false positive results respectively. Thus the specificities of ROCK-I and ROMA were 92.2 % and 84.5 %, respectively ($p = 0.017$). The sensitivities of ROCK-I and ROMA for the joint group of Epithelial ovarian cancers (EOC) (all stages) together with BOT stage IC2–III were 96.3 % and 92.6 %, respectively ($p = 0.55$). For all malignant disease (all stages) together with BOT stage IC2–III the sensitivities were 90 % and 86.7 %, respectively ($p = 0.69$). The positive predictive values of ROCK-I and ROMA were 65.1 % and 47.4 %, respectively ($p = 0.07$). When the scenario of discrimination "benign disease vs the joint group of EOC (all stages) together with BOT stage IC2–III" was used, ROC-AUC of ROCK-I, ROMA and CA125 were 0.988, 0.946 and 0.937. The difference in ROC-AUC between ROCK-I and CA125 was statistically significant ($p = 0.01$) while the difference between ROMA and CA125 was not ($p = 0.79$).

Conclusion. The proposed ROCK-I has demonstrated greater diagnostic performance than both ROMA and CA125 in the analyzed dataset. If an independent validation shows similar or even slightly lower superiority of ROCK-I over ROMA, it may provide a new basis of routine-use of HE4 in premenopausal patients with pelvic mass.

Key words: ovarian cancer, ovarian tumor, risk of malignancy, pelvic mass, CA125, HE4, tumor markers, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, predictive model

For citation: Katsyuba M.S., Khasanov R.Sh., Madzhidov T.I. et al. A new algorithm to assess the risk of malignancy in premenopausal patients with pelvic mass. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(1):76–86. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-76-86.

Введение

Объемные образования малого таза (ООМТ) на протяжении жизни диагностируются примерно у 10 % женщин [1, 2], и большинство из них оперируются в «общегинекологических» (не онкологических) отделениях. Между тем, 10–15 % таких образований оказываются злокачественными новообразованиями (ЗНО) яичников или маточных труб [2, 3]. Качественно и своевременно выполненная циторедуктивная операция с адекватным стадированием является краеугольным камнем, определяющим эффективность лечения и прогноз рака яичников [4–6]. Многочисленными исследованиями показано, что больные раком яичников, которым первичное хирургическое вмешательство выполнено специалистом-онкогинекологом и в специализированном центре, имеют большую продолжительность жизни по сравнению с теми, кого оперировали в общей лечебной сети [7, 8]. Таким образом, важно правильно оценить риск обнаружения рака у пациентки с диагностированными ООМТ как для того, чтобы решить, куда направить ее на операцию — в «общегинекологический» или онкогинекологический стационар, так и для того, чтобы ошибочно не избрать выжидательную тактику. С этой целью традиционно используются экспертное ультразвуковое исследование, сывороточный опухолевый маркер CA125 и кли-

нические данные [1, 9–14]. В ряде стран нормативной основой, регулирующей маршрутизацию пациентов с ООМТ, стал индекс риска злокачественности RMI (Risk of Malignancy Index), учитывающий ультразвуковую картину и сывороточную концентрацию CA125 [15, 16].

Однако при I стадии рака яичников чувствительность CA125 составляет около 50 % [10, 17, 18]. Кроме того, этот маркер часто оказывается ложноположительным при доброкачественных опухолях и неопухолевых заболеваниях, таких как эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза, а в некоторых случаях даже у здоровых женщин [10, 17]. В связи с этим представляет интерес относительно новый сывороточный опухолевый маркер HE4 (Human epididymis protein 4). HE4 продемонстрировал исключительно высокую специфичность: в отличие от CA125, его уровень не повышается при эндометриозе, воспалении и большинстве доброкачественных опухолей [10, 19–22]. Вместе с тем, около половины случаев рака яичников с нормальной концентрацией CA125 сопровождаются повышением сывороточной концентрации HE4 [23].

Однако референсные границы HE4 варьируют в разных популяциях и не соответствуют значениям, указанным в инструкциях производителей и обозначаемым

на лабораторных бланках [24–26]. R. G. Moore и соавт. [27] предложили алгоритм для оценки вероятности обнаружения злокачественной опухоли у пациенток с объемными образованиями придатков матки — Risk Of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA), который подразумевает вычисление числового индекса на основании сывороточных концентраций CA125 и HE4, а также менопаузального статуса пациентки. В России определение HE4 и CA125 с вычислением индекса ROMA предписано клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России (АОР), которые утверждены Минздравом России [28].

Показано, что ROMA позволяет точнее оценивать риск рака яичников, чем CA125 и HE4 по отдельности [29, 30], что, однако, не было подтверждено в некоторых исследованиях [31]. Тем не менее ROMA получил широкое распространение. Рекомендованные пороговые уровни индекса ROMA хорошо валидированы в большом количестве исследований [3, 27, 29, 30, 32]. Прогностическая эффективность ROMA оказалась сопоставима с таковой RMI [15, 30, 33]. Тем не менее метаанализ [34] показал, что только у постменопаузальных пациенток эффективность ROMA и RMI оказалась идентичной, в то время как в перименопаузе ROMA уступал по специфичности. Это не согласуется с данными о высокой специфичности HE4, в частности о том, что уровень HE4 не повышается при эндометриозе и воспалении [10, 20, 21]. Исходя из того, что эндометриоз и сальпингоофорит, которые часто приводят к ложноположительному повышению CA125, встречаются чаще в перименопаузе, логично было бы ожидать особой выгоды от добавления HE4 именно у перименопаузальных женщин. Поскольку этого не наблюдается, можно предположить, что в перименопаузе ROMA дает неоптимальный прогноз.

Цель исследования — предложить оригинальный алгоритм для оценки риска ЗНО у перименопаузальных пациенток с ООМТ, который обеспечивал бы более высокую прогностическую эффективность, чем ROMA.

Материалы и методы

Данное одноцентровое исследование основано на анализе нескольких выборок перименопаузальных женщин, подвергшихся хирургическому вмешательству в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (РКОД) Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань). В Республике Татарстан исторически сложилось, что женщин, нуждающихся в операции по поводу ООМТ, направляют на плановое хирургическое лечение в РКОД независимо от наличия подозрения на рак.

Тренировочная группа состояла из 2 выборок: ретроспективной № 1 и обогащающей. Основу группы составила ретроспективная выборка № 1, в которую

в ретроспективном порядке из госпитальной электронной базы данных отбирались перименопаузальные пациентки, последовательно оперированные в течение 9-месячного периода по поводу ООМТ, происходящего предположительно из придатков матки, при условии, что в течение 30 дней до операции в лаборатории РКОД было выполнено определение уровней CA125 и HE4 в сыворотке крови. Обогащающая выборка была сформирована в ретроспективном порядке из пациенток с диагнозами: рак яичников, пограничная опухоль яичников (ПОЯ) или рак маточной трубы, прооперированных в РКОД в течение другого (5-месячного) промежутка времени, при одновременном выполнении следующих условий: 1) лечение было начато с выполнения операции в РКОД; 2) сывороточные концентрации CA125 и HE4 определены в лаборатории РКОД в течение 30 дней до операции; 3) гистологический тип соответствовал эпителиальным ЗНО или ПОЯ; 4) стадия FIGO (далее в тексте — стадия) соответствовала интервалу IA–IIIA для ЗНО и IC2–IIIB для ПОЯ. ПОЯ стадий IA–IC1, неэпителиальные ЗНО и случаи метастатического поражения яичников неовариальным раком не включались в тренировочную группу, поскольку было решено тренировать оригинальный алгоритм на сценарии дифференцировки доброкачественных заболеваний от эпителиальных ЗНО яичников всех стадий вместе с ПОЯ стадий IC2–IIIB. Обоснование выбора такого сценария для тренировки модели приведено в разделе «Обсуждение».

Валидационная группа состояла из 2 выборок: проспективной и ретроспективной № 2. В проспективную выборку были включены 149 пациенток, последовательно поступивших для хирургического лечения в РКОД в связи с наличием ООМТ, происходящих предположительно из придатков матки. В ретроспективную выборку № 2 включение проводилось по тем же критериям, что и в ретроспективную выборку № 1, однако ПОЯ стадии I, неэпителиальные ЗНО и случаи метастатического поражения яичников неовариальным раком не исключались из анализа.

Критериями исключения, общими для всех выборок, были возраст младше 18 лет, отказ от операции, неoadьювантная химиотерапия, морфологически подтвержденное ЗНО любой локализации на момент обращения или в течение 3 лет до включения в исследование, злокачественная или пограничная опухоль яичников в прошлом, независимо от срока, прошедшего от окончания лечения, скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин.

Перед операцией пациентки проходили стандартное для нашей клиники обследование, включающее ультразвуковое исследование малого таза и живота, цитологическое исследование цервикального мазка, фиброгастроуденоскопию, рентгеновское исследование органов грудной клетки, лабораторные исследования

согласно клиническим рекомендациям и консультацию терапевта. Согласно внутреннему протоколу, введенному в клинику задолго до начала исследования, фиброколоноскопия была рекомендована всем пациенткам старше 40 лет. В более младшей возрастной группе фиброколоноскопия также широко назначалась, в тех случаях, когда врач считал это необходимым. Кровь для исследования на опухолевые маркеры забиралась натощак в вакутейнер за 0–30 дней до операции (амбулаторно или после поступления в стационар). Сывороточные концентрации СА125 и НЕ4 определяли в день забора методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (СМИА) на анализаторе Abbott Architect i2000SR (Abbott Diagnostics) в строгом соответствии с инструкцией производителя.

В проспективной выборке, которая легла в основу валидационной группы, менопаузальный статус определялся на основании анамнестических данных по тому же принципу, как принято при вычислении индекса ROMA [27], т. е. пременопаузальными считались женщины, имевшие хотя бы 1 менструацию в течение года до забора крови. В ретроспективных выборках, включая обогащающую, все женщины младше 43 лет *a priori* считались пременопаузальными, старше 56 лет — постменопаузальными. Для женщин в возрасте от 43 до 56 лет менопаузальный статус определялся на основании записей в медицинской карте. Если по записям в медицинской карте менопаузальный статус установить было невозможно, женщины младше 50 лет считались пременопаузальными, а старше 50 лет — постменопаузальными. В тренировочной группе некоторые пациентки могли иметь по 2 анализа на СА125 и НЕ4 в течение установленного срока (30 дней

до операции). В этом случае результаты последнего измерения учитывались с весом 0,65, а предпоследнего — с весом 0,35. В тех случаях, когда пациентка имела только однократное измерение концентрации маркеров, вес случая полагался равным 1. В валидационной группе учитывалось только последнее измерение СА125 и НЕ4, в соответствии с этим вес всех случаев был равен 1.

Для выработки оригинального алгоритма экспертным методом был определен принцип перевода исходных маркерных данных в условную шкалу (перешкалирования) — реальной шкале сывороточной концентрации СА125 и НЕ4 была приведена в соответствие условная шкала от 0 до 100 для СА125 и от 0 до 200 для НЕ4. При этом стремились к тому, чтобы одним и тем же значениям условной шкалы СА125 и НЕ4 соответствовал примерно идентичный риск обнаружения злокачественной опухоли. Поскольку строгое определение риска для каждого значения СА125 и НЕ4 невозможно по причине относительно небольшого числа злокачественных случаев в каждой из выборок, перешкалирование производилось экспертным методом на основании субъективного суждения одного из авторов (МСК). Это субъективное суждение было основано на личном эмпирическом опыте, который у авторов значительно шире, чем материал данного исследования, данных литературы, а также на анализе частот доброкачественных и злокачественных заболеваний в различных диапазонах реальной шкалы СА125 и НЕ4 на материале тренировочной группы и еще 2 дополнительных выборок, включающих только ЗНО. Эти 2 дополнительные выборки не вошли в тренировочную когорту, поскольку в одной из них ($n = 8$) концентрация

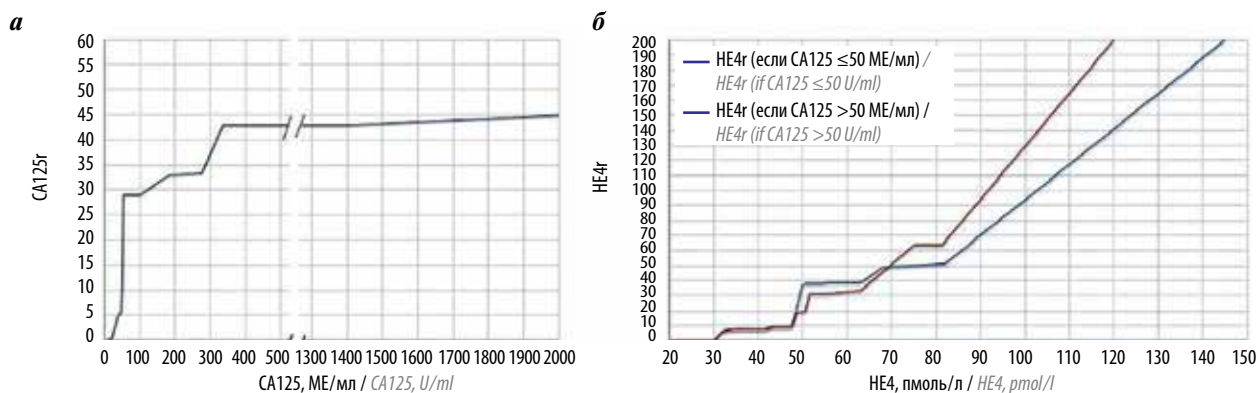


Рис. 1. Графики, демонстрирующие соответствие реальной (исходной) и новой (условной) шкалы сывороточной концентрации опухолевых маркеров. На оси X отложена реальная (исходная) шкала, т. е. привычная шкала СА125 (в МЕ/мл) или НЕ4 (в пмоль/л), которую выдает анализатор. На оси Y отложены соответствующие значения новой шкалы — СА125r или НЕ4r, которые используются в качестве переменных в уравнении линейной регрессии при вычислении ROCK-I. Новая шкала выражена в условных единицах: для СА125r — от 0 до 100, для НЕ4r — от 0 до 200 (подробнее — см. текст статьи). Кривые показывают, какие значения СА125r (а) и НЕ4r (б) соответствуют тем или иным значениям СА125 и НЕ4

Fig. 1. The plots showing a correspondence between real scales and new scales of CA125&HE4 serum levels. “Real scale” — the conventional scale of CA125 (U/ml) or HE4 (pmol/l) values given by an Abbott Architect analyzer. The real scale is plotted on the X-axis. “New scale” — the transformed scale of CA125r or HE4r values used in a linear regression equation for ROCK-I calculation. The new scale is plotted on the Y-axis. The curves show which value of CA125r (a) or HE4r (b) corresponds to any value of the real scales of CA125 or HE4

Таблица 1. Сведения о заключительных гистологических диагнозах у включенных пациенток

Table 1. Final histological diagnoses in patients enrolled

Гистологический диагноз и стадия (для ЗНО и ПОЯ) Tumor type and stage of OC and BOT	Тренировочная группа, n (%) Training group, n (%)	Валидационная группа, n (%) Validation group, n (%)
Доброкачественные заболевания: Benign diseases:	249 (87,7)	193 (85,0)
функциональные и другие неопухолевые кисты яичников functional and other non-neoplastic cysts	66 (23,2)	45 (19,8)
эндометриоз яичников ovarian endometriosis	69 (24,3)	62 (27,3)
зрелая тератома mature teratoma	35 (12,3)	24 (10,6)
цистаденома cystadenoma	57 (20,1)	51 (22,5)
фиброма-текома fibroma-thecoma	8 (2,8)	3 (1,3)
абсцесс pyosalpinx, pyovarium	4 (1,4)	2 (0,9)
другие доброкачественные заболевания other benign diseases	10 (3,5)	6 (2,6)
Злокачественные и пограничные опухоли: Malignant and borderline tumors:	35 (12,3)	34 (15,0)
пограничные опухоли, стадия: borderline ovarian tumors, stage:	2 (0,7)	7 (3,1)
IA–IC1	—*	4 (1,7)
IC2–IC3	1 (0,3)	1 (0,4)
II–III	1 (0,3)	2 (0,9)
эпителиальные ЗНО, стадия: epithelial ovarian cancer, stage:	33 (11,6)	24 (10,6)
IA–IC1	14 (4,9)	6 (2,6)
IC2–IC3	6 (2,1)	5 (2,2)
II	5 (1,8)	7 (3,1)
III–IV	8 (2,8)	6 (2,6)
неэпителиальные ЗНО non-epithelial ovarian cancer	—*	2 (0,9)
Метастазы в придатки неовариального рака Metastases in adnexa from non-ovarian primaries	—*	1 (0,4)
Всего Total	284 (100)	227 (100)

Примечание. ЗНО — злокачественное новообразование яичника; ПОЯ — пограничные опухоли яичника.

*Данные категории опухолей не включались в тренировочную группу согласно критериям включения (см. «Материалы и методы»).

Note. OC — ovarian cancer; BOT — borderline ovarian tumors.

*These tumors were not included in the training dataset.

HE4 определялась методом иммуноферментного анализа (Fujirebio Diagnostics), а в другой ($n = 30$) концентрации СА125 измерялась методом хемилюминесцентного иммуноанализа Access OvMonitor (Beckman Coulter). Данные по первой из обозначенных дополнительных выборок были опубликованы ранее [23]. В настоящей публикации более подробные сведения о дополнительных выборках не представлены, поскольку они не учитывались при тренировке модели, а влияли только на экспертное решение о перешкалировании, и только на шкалу того из 2 маркеров, который был определен соответствующим методом (СМИА на платформе Abbott Architect). Принципы перешкалирования в данной статье для наглядности представ-

лены в виде графиков на рис. 1. Первичные данные тренировочной группы были переведены в условную шкалу (перешкалированы) согласно приведенному на графиках (см. рис. 1) принципу. Перешкалированные данные (Ca125r и HE4r) в тренировочной группе были использованы для построения модели логистической регрессии. Полученный числовой индекс, который принимает значения от 0 до 100 %, был назван Казанским индексом овариального рака, или ROCK-индексом (Risk of Ovarian Cancer Kazan Index).

Точность алгоритмов определялась путем сравнения результатов прогноза, полученного при помощи ROMA и ROCK-индекса (ROCK-I), с заключительным гистологическим (послеоперационным) диагнозом.

Гистологический диагноз формулировался в соответствии с 4-м изданием гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения [35], поскольку набор пациенток закончился до выхода в 2020 г. 5-го издания классификации. Для анализа в рамках настоящего исследования все гистологические диагнозы были сгруппированы в 5 категорий: 1) доброкачественные заболевания, куда относились как доброкачественные опухоли, так и неопухолевые заболевания; 2) ПОЯ; 3) эпителиальные ЗНО; 4) неэпителиальные ЗНО; 5) вторичное метастатическое поражение яичников раком экстраовариальной локализации, которое для краткости именовалось метастазами в яичники.

В тренировочной группе изучался только сценарий, на котором проводилась «тренировка» ROCK-I – разделение доброкачественных заболеваний от всех эпителиальных ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III. В валидационной группе эффективность обсуждаемых алгоритмов изучалась в 4 разных сценариях: 1) такой же, как и в тренировочной выборке; 2) доброкачественные заболевания против эпителиальных ЗНО яичников; 3) доброкачественные заболевания против всех ЗНО и вместе с ПОЯ стадий IC2–III; 4) доброкачественные заболевания против всех ЗНО и ПОЯ вместе. В качестве стандартного порогового уровня индекса ROMA использовалось значение 7,4 %, как указано в инструкции производителя. В качестве стандартного порога оригинального ROCK-индекса использовался оптимальный порог, полученный на тренировочной выборке, соответствующий максимальному диагностическому отношению шансов (diagnostic odds ratio, DOR).

Построение модели логистической регрессии и оптимизация гиперпараметров (коэффициент L1 регуляризации) проводились с использованием библиотеки SKlearn [36] с помощью скриптов, написанных на языке Python. Статистический анализ выполнен при помощи MS Excel и SPSS v. 14.8.1. При сравнительном анализе алгоритмов ROCK-I и ROMA вычислялись площади под ROC-кривыми (ROC-AUC), а также чувствительность (Se); специфичность (SP); индекс Йодена, равный $Se + Sp - 1$; положительная предиктивная значимость (positive predictive value, PPV); отрицательная предиктивная значимость (negative predictive value, NPV); (общая) точность (accuracy); положительное отношение правдоподобия (positive likelihood ratio, LR+); отрицательное отношение правдоподобия (negative likelihood ratio, LR-) и DOR. Уровень статистической значимости отличий в показателях эффективности, отражающих долю, определялся при помощи критерия χ^2 . Сравнение ROC-AUC проводилось по методу DeLong.

Результаты

Тренировочная группа состояла из 284 пациенток, из них с доброкачественными заболеваниями –

249 (87,7 %), с ЗНО – 33 (11,6 %), с ПОЯ – 2 (0,7 %). Валидационная группа состояла из 227 пациенток, из них с доброкачественными заболеваниями – 193 (85 %), с эпителиальными ЗНО – 24 (10,6 %), с неэпителиальными ЗНО – 2 (0,9 %), с метастазом в яичник неовариального рака – 1 (0,4 %) и с ПОЯ – 7 (4,3 %). Сведения о заключительных гистологических диагнозах и стадиях ЗНО и ПОЯ содержатся в табл. 1.

Принципы перешкалирования, определенные авторами, отражены на рис. 1. На материале тренировочной группы методом логистической регрессии получены следующие формулы для вычисления ROCK-I:

$$PI = -3,0732 + 0,0087 \times \text{Возраст} + 0,036 \times CA125r + 0,0377 \times HE4r,$$

где PI – промежуточный предиктивный индекс, CA125r и HE4r – значения CA125 и HE4, полученные в результате перешкалирования;

$$ROCK-I = 1 / (1 + \exp(-PI)) \times 100 \%$$

Оптимальный порог ROCK-I, соответствующий максимальному значению DOR в тренировочной группе, был равен 24,5 %. Это значение было принято в качестве стандартного порога.

Сведения о сравнительной эффективности ROCK-I и ROMA содержатся в табл. 2. В тренировочной группе традиционный алгоритм ROMA с использованием стандартного порога (7,4 %) продемонстрировал чувствительность 83,9 % при специфичности 85,7 %. В сравнении с индексом ROMA оригинальный ROCK-I при пороге 24,5 % давал более точный прогноз: чувствительность 91 % и специфичность 92,7 %. Преимущество в пользу оригинального ROCK-I было статистически значимым в специфичности ($p < 0,005$), общей точности ($p < 0,005$) и PPV ($p = 0,02$), а тенденция к превосходству в чувствительности ($p = 0,48$) и NPV ($p = 0,44$) не достигла статистической значимости (см. табл. 2).

В валидационной группе из 193 случаев доброкачественных заболеваний ROCK-I дал 15 ложноположительных результатов, что оказалось в 2 раза меньше, чем у алгоритма ROMA (30 ложноположительных результатов). Таким образом, специфичность ROCK-I и ROMA составила соответственно 92,2 и 84,5 % ($p = 0,017$). Чувствительность ROCK-I и ROMA для прогнозирования эпителиальных ЗНО составила 100 и 95,8 % соответственно ($p = 0,55$); для прогнозирования эпителиальных ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III – 96,3 и 92,6 % соответственно ($p = 0,55$); для прогнозирования всех ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III – 90 и 86,7 % соответственно ($p = 0,69$). Численное превосходство ROCK-I в чувствительности не было статистически значимым ни в одном из сценариев. Если рассматривать тот же сценарий, что и в тренировочной группе, то общая точность (accuracy) ROCK-I и ROMA

Таблица 2. Сравнение прогностической эффективности ROCK-I и ROMA
Table 2. Comparison of the performance of ROCK-I and ROMA

Алгоритм Score	Sen., % (95 % CI)	Sp., % (95 % CI)	Youden-I, % (95 % CI)	PPV, % (95 % CI) %	NPV, % (95 % CI)	Acc., % (95 % CI)	LR+, % (95 % CI)	DOR (95 % CI)	ROC-AUC (95 % CI)
Тренировочная группа Training dataset									
ROCK-I	91,0 (76,9–98,2)	92,7* (88,8–95,7)	83,2 (68,6–89,8)	63,4* (53,0–73,7)	98,6 (96,3–99,6)	92,4* (88,9–95,4)	12,3* (8,0–20,0)	121,1 (35,4–414,1)	0,97 (0,948–0,992)
ROMA	83,9 (68,5–92,6)	85,7* (80,8–89,5)	69,6 (53,4–79,1)	45,2* (33,7–57,2)	97,4 (94,4–98,8)	85,5* (80,9–89,1)	5,9* (4,2–8,3)	31,1 (11,8–82,0)	0,941 (0,9–0,982)
Валидационная группа (сценарий распознавания «доброкачественные vs эпителиальные ЗНО») Validating dataset (using the scenario of discrimination «benign vs EOC»)									
ROCK-I	100,0 (85,8–100,0)	92,2* (87,5–95,6)	92,2 (77,7–95,2)	61,5 (49,6–72,2)	100,0 (97,1–100)	93,1* (88,9–96,1)	12,9 (7,9–20,9)	NA	0,99 (0,98–1,0)
ROMA	95,8 (78,9–99,9)	84,5* (78,6–89,3)	80,3 (63,2–85,9)	43,4 (35,3–51,8)	99,4 (96,0–99,9)	85,7* (80,3–90,1)	6,2 (4,4–8,7)	125,0 (16,3–960,7)	0,965 (0,931–0,999)
Валидационная группа (сценарий распознавания «доброкачественные vs все стадии эпителиальных ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III») Validating dataset (using the scenario of discrimination «benign vs all stages of EOC and stages IC2 – III of BOT»)									
ROCK-I	96,3 (81,0–99,9)	92,2* (87,5–95,6)	88,5 (73,2–92,8)	63,4 (51,5–73,9)	99,4 (96,3–99,9)	92,7* (88,5–95,8)	12,4 (7,6–20,3)	308,5 (39,1–2434,4)	0,988 (0,976–1)
ROMA	92,6 (75,7–99,1)	84,5* (78,6–89,3)	77,0 (60,1–84,0)	45,5 (37,1–54,1)	98,8 (95,6–99,7)	85,5* (80,1–89,8)	6,0 (4,2–8,4)	67,9 (15,3–301,9)	0,946 (0,894–0,997)
Валидационная группа (сценарий распознавания «доброкачественные vs все ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III») Validating dataset (using the scenario of discrimination «benign vs all malignant diseases and stages IC2 – III of BOT»)									
ROCK	92,9 (76,5–99,1)	92,2* (87,5–95,6)	85,1 (68,9–91,1)	63,4 (51,3–74,0)	98,9 (95,9–99,7)	92,3* (88,0–95,5)	12,0 (7,3–19,6)	154,3 (33,3–713,7)	0,948 (0,887–1,009)
ROMA	89,3 (71,8–97,7)	84,5 (78,6–89,3)	73,7 (56,3–82,0)	45,5 (36,9–54,3)	98,2 (94,9–99,4)	85,1* (80,0–89,5)	5,7 (4,0–8,2)	45,3 (12,9–159,5)	0,895 (0,813–0,976)
Вся валидационная группа (сценарий распознавания «доброкачественные vs все ЗНО и все ПОЯ») Validating dataset (using the scenario of discrimination «benign vs all malignant diseases and BOT»)									
ROCK-I	82,4 (65,5–93,2)	92,2* (87,5–95,6)	74,6 (58,0–84,3)	65,1 (52,8–75,7)	96,7 (93,5–98,4)	90,8 (86,2–94,2)	10,6 (6,4–17,7)	55,4 (19,8–154,7)	0,894 (0,815–0,974)
ROMA	79,4 (62,1–91,3)	84,5* (78,6–89,3)	63,9 (46,7–75,0)	47,4 (38,3–56,6)	95,9 (92,3–97,8)	83,7 (78,2–88,3)	5,1 (3,5–7,4)	21,0 (8,4–52,5)	0,847 (0,757–0,938)

Примечание. ROCK-I – ROCK-индекс (Казанский индекс овариального рака); ROMA – классический алгоритм ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm); CI – доверительный интервал; Sen. – чувствительность; Sp. – специфичность; Youden-I – индекс Йодена; PPV – предсказательная точность положительного результата; NPV – предсказательная точность отрицательного результата; Acc. – (общая) точность; LR+ – положительное отношение правдоподобия (positive likelihood ratio); DOR – диагностическое отношение шансов; ROC-AUC – площадь под ROC-кривой; ЗНО – злокачественные новообразования; ПОЯ – пограничные опухоли яичников; NA – неприменимо из-за деления на ноль. * $p < 0,05$.

Note. ROCK-I – ROCK-index (Risk of Ovarian Cancer Kazan Index); ROMA – Risk of Ovarian Malignancy Algorithm; CI – confidence interval; Sen. – sensitivity; Sp. – specificity; Youden-I – Youden Index; PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value; Acc. – accuracy; LR+ – positive likelihood ratio; DOR – diagnostic odds ratio; ROC-AUC – area under receiver operating characteristic curve; EOC – epithelial ovarian cancer; BOT – borderline ovarian tumors; NA – not applicable. * $p < 0,05$.

составила 92,7 и 85,5 % соответственно ($p = 0,035$), а PPV – 63,4 и 45,5 % соответственно ($p = 0,076$).

ROC-кривые ROMA, ROCK-I, CA125 и HE4 приведены на рис. 2. В валидационной группе при использовании того же сценария разделения, что и в тренировочной, площади под ROC-кривыми (ROC-AUC) ROCK-I, ROMA и CA125 равнялись соответственно 0,988, 0,946 и 0,937. При этом превосходство ROCK-I над CA125 было статистически значимым ($p = 0,01$), в то время как численное превосходство ROMA над CA125 было невыраженным и статистически незначимым ($p = 0,79$).

Обсуждение

В настоящей работе представлен оригинальный алгоритм ROCK-I, позволяющий оценить риск обнаружения злокачественной опухоли у перименопаузальных женщин с ООМТ, происходящими предположительно из придатков матки. Согласно нашим знаниям, это первый алгоритм, основанный исключительно на возрасте и сывороточных концентрациях CA125 и HE4, который превзошел по прогностической эффективности алгоритм ROMA. Идея включения возраста в качестве дополнительной к CA125&HE4 переменной впервые была реализована М. Karlsen и соавт. в алгоритме под названием «Копенгагенский индекс» [16]. Однако Копенгагенский индекс не учитывает менопаузальный статус пациентки и подразумевает единый пороговый уровень для пре- и постменопаузальных женщин. В этом смысле Копенгагенский индекс может оказаться более удобным, но по прогностичес-

кой эффективности он существенно не отличается от ROMA [16, 32]. Таким образом, предложенный нами ROCK-I, в отличие от ROMA и Копенгагенского индекса, впервые учитывает и возраст, и менопаузальный статус пациентки одновременно. Однако включение 3-й переменной (возраста) не является главной особенностью предложенного алгоритма. Наиболее принципиальная особенность ROCK-I – перевод сывороточных уровней CA125 и HE4 в новую шкалу, которая, с нашей точки зрения, лучше отражает риск ЗНО, ассоциированный с уровнем каждого из маркеров.

На сегодняшний день нет единой точки зрения по поводу того, какой сценарий разделения опухолей на 2 группы является наиболее актуальным для обсуждаемой проблемы. Авторы Копенгагенского индекса тренировали и валидировали свой алгоритм только на одном сценарии – «доброкачественные заболевания vs эпителиальные ЗНО» без учета неэпителиальных ЗНО и ПОЯ [16]. Некоторые авторы [30] вообще относят ПОЯ к доброкачественным заболеваниям, что, на наш взгляд, не является корректным. В метаанализе [15], в работах международной исследовательской группы IOTA [37], а также в Европейском консенсусе по предоперационному обследованию пациенток с овариальными опухолями [11] рассматривается другой сценарий – «доброкачественные заболевания vs все ЗНО вместе с ПОЯ». Однако клиническое течение ПОЯ стадий IA–IC1 является, как правило, доброкачественным [35, 38, 39]. Продолжительность жизни пациенток с серозными ПОЯ I стадии не отличается

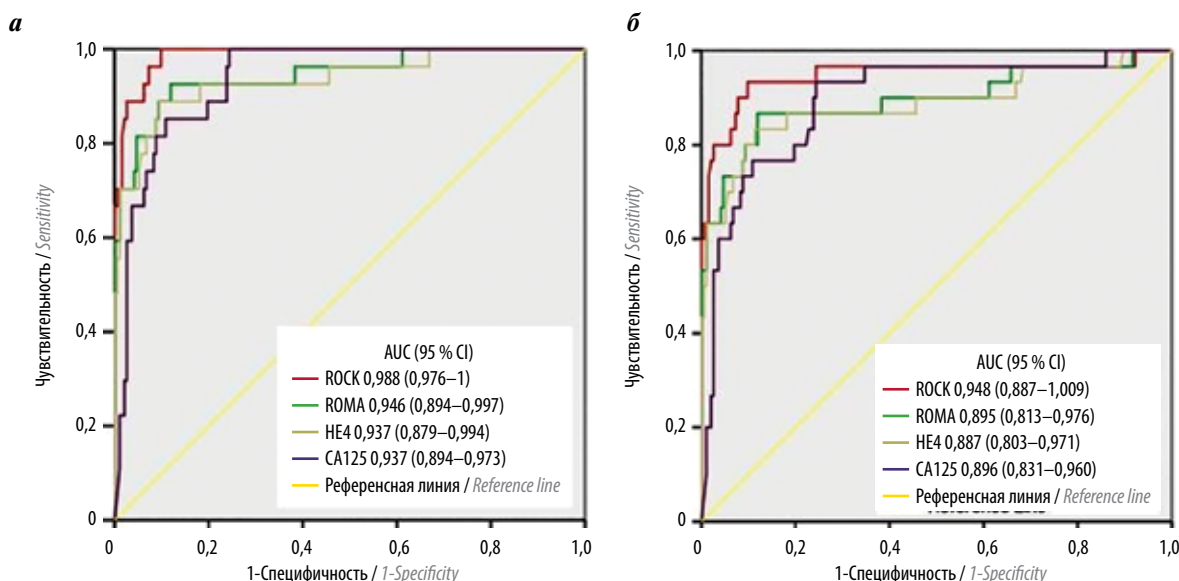


Рис. 2. ROC-кривые ROCK-индекса, ROMA, CA125 и HE4 для валидационной группы: а – «доброкачественные заболевания» vs «эпителиальные ЗНО всех стадий вместе с ПОЯ стадий IC2–III»; б – «доброкачественные заболевания» vs «все ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III». ЗНО – злокачественные новообразования; ПОЯ – пограничные опухоли яичников

Fig. 2. ROC-curves for ROCK-Index, ROMA, CA125 and HE4 in the validating dataset: а – “benign” vs “all stages of EOC & stages IC2–III of BOT”; б – “benign” vs “all malignant diseases & stages IC2–III of BOT”. EOC – epithelial ovarian cancer; BOT – borderline ovarian tumors

от таковой в общей популяции [40]. В отношении несерозных типов ПОЯ вообще отсутствуют хорошо задокументированные случаи их злокачественного течения при адекватном заборе образцов для исследования, и термин «пограничная» для несерозных типов был сохранен только из-за долгой традиции его использования [35]. Что касается неэпителиальных ЗНО, то они часто сопровождаются нормальными уровнями СА125 и HE4, но, как правило, имеют характерную для злокачественного процесса ультразвуковую картину. В связи с этим мы приняли решение тренировать новый алгоритм на сценарии «доброкачественные заболевания vs эпителиальные ЗНО вместе с ПОЯ стадий IC2–III», прогноз при которых хуже, чем при ПОЯ стадий IA–IC1. Поэтому в тренировочную группу не включались неэпителиальные ЗНО и ПОЯ стадий IA–IC1. Тем не менее в валидационную группу вошли все классы опухолей без исключения, и рассматривались все основные сценарии разделения. Однако следует признать, что относительно небольшое число ПОЯ и неэпителиальных ЗНО не позволяет сделать окончательный вывод о прогностической эффективности предложенного ROCK-I для этих классов опухолей.

Таким образом, к недостаткам настоящего исследования следует отнести его одноцентровый характер и небольшие размеры валидационной группы, в частности, небольшое число случаев ЗНО и ПОЯ в ней. Выводы о преимуществе ROCK-I над ROMA должны быть сделаны с осторожностью, поскольку в валидационной группе, несмотря на выраженное численное превосходство в PPV, DOR и ROC-AUC, статистическая значимость различий в пользу ROCK-I была получена только для специфичности и общей точности (ассурасу). Кроме того, небольшое число случаев неэпителиальных ЗНО и ПОЯ не позволяет провести

поданализ отдельно для ЗНО I и I–II стадий. Поэтому окончательные выводы о клиническом значении ROCK-I могут быть сделаны только после независимой валидации на более обширном клиническом материале. Тем не менее обращает на себя внимание величина полученных нами отличий – в частности, и в тренировочной, и в валидационной группе ROCK-I давал в 2 раза меньше ложноположительных результатов, чем традиционный алгоритм ROMA. Выборочная оценка посттестовой вероятности ЗНО или ПОЯ в случае положительного результата ROCK-I равнялась 65,1 %, тогда как аналогичный показатель для алгоритма ROMA составил лишь 47,4 %. Если при независимой валидации на обширном клиническом материале будут получены даже несколько меньшие по величине отличия, это, несомненно, будет иметь клиническое значение.

Необходимо также отметить, что ROCK-I разработан только для пременопаузальных пациенток. На данном этапе для постменопаузальных женщин с успехом может быть использован традиционный алгоритм ROMA.

Заключение

Предложенный ROCK-индекс является перспективным алгоритмом для оценки риска ЗНО у пременопаузальных женщин с диагностированными ООМТ. Необходима широкая независимая валидация ROCK-I с всесторонним анализом его эффективности, в частности, с поданализом в отношении различных классов и стадий ЗНО. Если такая валидация продемонстрирует аналогичное или даже меньшее по величине преимущество ROCK-I над ROMA, предложенный нами алгоритм, вероятно, сможет стать новой основой для рутинного использования опухолевого маркера HE4 у пременопаузальных женщин с ООМТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение). СПб.: Н-Л, 2012. 43 с. [Urmanceeva A.F., Kutusheva G.F., Ulrikh E.A. Ovarian tumors (clinical picture, diagnosis and treatment). Saint Petersburg: N-L, 2012. 43 p. (In Russ.)].
2. Curtin J.P. Management of the adnexal mass. Gynecol Oncol 1994;55:42–6. DOI: 10.1006/gyno.1994.1340.
3. Moore R.G., Miller M.C., Disilvestro P. et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. Obstet Gynecol 2011;118:280–8. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318224fce2.
4. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Абдурагимова З.Т. и др. Хирургическое лечение рака яичников ранних стадий. Современная онкология 2018;20(2):61–5. [Nechushkina V.M., Morkhov K.Yu., Abduragimova Z.T. et al. Surgery for early-stage ovarian cancer. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2018;20(2):61–5. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.2.61-65.
5. Танделов Р.К., Сельчук В.Ю., Морхов К.Ю. и др. Роль циторедуктивных операций в лечении распространенного рака яичников (обзор литературы). Современная онкология 2018;20(1): 5–10. [Tandelov R.K., Sel'chuk V.Yu., Morkhov K.Yu. et al. The role of cytoreduction surgery in advanced ovarian cancer (review). Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2018;20(1):5–10. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/1815-1434_20_1.5-10.
6. Городнова Т.В., Котив Х.Б., Петрик С.В. и др. Циторедуктивные операции при раке яичников: обзор литературы и анализ опыта клиники за тринадцать лет. Вопросы онкологии 2018;64(3):353–65. [Gorodnova T.V., Kotiv Kh.B., Petrik S.V. et al. Cytoreductive surgery for ovarian cancer: a review of literature and analysis of the experience of the clinic for thirteen years. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2018;64(3):353–65. (In Russ.)].
7. Du Bois A., Rochon J., Pfisterer J. et al. Variations in institutional infrastructure,

- physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;112(2):422–36.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.09.036.
8. Fagö-Olsen C.L., Høgdall C., Kehlet H. et al. Centralized treatment of advanced stages of ovarian cancer improves survival: a nationwide Danish survey. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(3):273–9.
DOI: 10.1111/j.1600-0412.2010.01043.x.
9. Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б. и др. Ультразвуковые критерии ранней диагностики рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2015;11(1):53–60. [Ashrafyan L.A., Babaeva N.A., Antonova I.B. et al. Ultrasound criteria of early diagnostics of ovarian carcinoma. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2015;11(1):53–60. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-53-60.
10. Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В., Алентов И.И. и др. Серологические опухолеассоциированные маркеры CA125 и HE4 у больных раком яичников. Вопросы онкологии 2013;59(2):12–21. [Sergeeva N.S., Marshutina N.V., Alentov I.I. et al. Serum tumor markers CA125 and HE4 in ovary cancer patients. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2013;59(2):12–21. (In Russ.)].
11. Timmerman D., Planchamp F., Bourne T. et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(7):961–82.
DOI: 10.1136/ijgc-2021-002565.
12. Нечаева О.Е., Груздев И.С., Попов Ю.В. и др. Ретроспективный анализ ультразвуковых критериев первично выявленного экстрагенитального эндометриоза при профилактических осмотрах женщин. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(2):44–9. [Nechaeva O.E., Gruzdev I.S., Popov Yu.V. et al. Retrospective analysis of ultrasound criteria for newly diagnosed extragenital endometriosis detected during preventive examinations. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(2):44–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/994-4098-2020-16-2-44-49.
13. Чекалова М.А., Давыдова И.Ю., Карселадзе А.И. и др. Серозные пограничные опухоли яичников: особенности ультразвукового изображения. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(2):55–62. [Chekalova M.A., Davydova I.Yu., Karseladze A.I. et al. Ovarian serous borderline tumors: specific characteristics of ultrasound images. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(2):55–62. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-55-61.
14. Хабаров С.В., Никогосян С.О., Волков В.Г. и др. Оптимизация ранней диагностики рака яичников при помощи современного оригинального программного комплекса ScOv. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):71–6. [Khabarov S.V., Nikoghosyan S.O., Volkov V.G. et al. Optimization of early diagnosis of ovarian cancer using an original software ScOv. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2019;15(2):71–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-71-76.
15. Westwood M., Ramaekers B., Lang S. et al. Risk scores to guide referral decisions for people with suspected ovarian cancer in secondary care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2018;22(44):1–264.
DOI: 10.3310/hta22440.
16. Karlsen M.A., Høgdall E.V.S., Christensen I.J. et al. A novel diagnostic index combining HE4, CA125 and age may improve triage of women with suspected ovarian cancer – An international multicenter study in women with an ovarian mass. *Gynecol Oncol* 2015;138(3):640–6.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.06.02.
17. Jacobs I., Bast R.C.Jr. The CA125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989;4(1):1–12. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136832.
18. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Аleshikova О.И. и др. Перспективы ранней диагностики рака яичников. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии 2014;14-4:1. [Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I. et al. Perspectives of early diagnosis of ovarian cancer. *Bulletin of the Russian Scientific Center for Roentgenoradiology* 2014; 14-4:1. (In Russ.)].
19. Сергеева Н.С., Алентов И.И., Маршуткина Н.В. Белок эпидермиса человека HE4 как новый опухолеассоциированный маркер. Онкогинекология 2016;4(4):48–58. [Sergeeva N.S., Alentov I.I., Marshutina N.V. Human epididymis protein HE4 as a novel tumor-associated marker. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2016;4(4):48–58. (In Russ.)].
20. Huhtinen K., Suvitie P., Hiissa J. et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Brit J Cancer* 2009;100(8):1315–9.
DOI: 10.1038/sj.bjc.6605011.
21. Moore R.G., Miller M.C., Steinhoff M.M. et al. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(4):351–9.
DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.029.
22. Никогосян С.О., Загаштоков А.З., Левченко Н.Е. и др. Прогностические модели в диагностике рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(2):82–9. [Nikoghosyan S.O., Zagashnikov A.Z., Levchenko N.E. et al. Malignant ovarian tumors diagnostics difficulties. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2018;14(2):82–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-82-89.
23. Хасанов Р.Ш., Кащуба М.С., Усманова Г.А. и др. Оценка чувствительности сывороточного онкомаркера HE4 для диагностики рака яичников. Поволжский онкологический вестник 2013;4(4):37–41. [Khasanov R.Sh., Katsyuba M.S., Usmanova G.A. et al. Evaluation of the sensitivity of HE4 serum tumor marker for diagnostics of ovarian cancer. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik = Volga Oncological Bulletin* 2013;4(4):37–41. (In Russ.)].
24. Кащуба М.С., Усманова Г.А., Муратова Г.З. и др. К вопросу о референсных границах сывороточной концентрации опухолевого маркера HE4. Практическая медицина 2015;1(1):76–80. [Katsyuba M.S., Usmanova G.A., Muratova G.Z. et al. Revising reference limits of serum HE4 tumor marker. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine* 2015;1(1):76–80. (In Russ.)].
25. Mokhtar N.M., Thevarajah M., Noorazmi M. et al. Human epididymis protein 4 reference intervals in a multiethnic Asian women population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(12):6391–5.
DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.12.6391.
26. Bolstad N., Øijordsbakken M., Nustad K. et al. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumor Biol* 2012;33(1):141–8.
DOI: 10.1007/s13277-011-0256-4.
27. Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):40–6.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.08.031.
28. Клинические рекомендации «Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины» (утв. Минздравом РФ). Год утверждения 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/547_2. [Clinical guidelines “Ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer” (approved by the Ministry of Health of Russia). Year of approval 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/547_2. (In Russ.)].
29. Dayyani F., Uhlig S., Colson B. et al. Diagnostic performance of risk of ovarian malignancy algorithm against CA125 and HE4 in connection with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(9):1586–93.
DOI: 10.1097/IGC.0000000000000804ю

30. Yanaranop M., Anakrat V., Siricharoenthai S. et al. Is the risk of ovarian malignancy algorithm better than other tests for predicting ovarian malignancy in women with pelvic masses? *Gynecol Obstet Invest* 2017;82(1):47–53. DOI: 10.1159/000446238.
31. Van Gorp T., Cadron I., Despierre E. et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer* 2011;104(5):863–870. DOI: 10.1038/sj.bjc.6606092.
32. Кацюба М.С., Хасанов Р.Ш., Муратова Г.З. и др. Может ли Копенгагенский индекс заменить индекс ROMA при обследовании пациенток с объемными образованиями малого таза? *Дневник Казанской медицинской школы* 2018;3(21):15–22. [Katsyuba M., Khasanov R.Sh., Muratova G.Z. et al. Can Copenhagen index replace risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in a triage of patients with pelvic mass? *Diary of Kazan Medical School* 2018;3(21):15–22. (In Russ.)].
33. Karlens M.A., Sandhu N., Høgdall C. et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2012;127(2):379–83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.07.106ю
34. Chacón E., Dasi J., Caballero C. et al. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm versus Risk Malignancy Index-I for Preoperative Assessment of Adnexal Masses: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2019;84(6): 591–8. DOI: 10.1159/000501681.
35. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herring-ton C.S. et al. IARC Publications – WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon, 2014. 307 p.
36. Pedregosa F., Varoquaux G., Gramfort A. et al. Scikit-learn: Machine learning in Python. *J Machine Learning Res* 2011;12(85):2825–30.
37. Froyman W., Timmerman D. Methods of assessing ovarian masses: international ovarian tumor analysis approach. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2019;46(4):625–41. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.07.003.
38. Karlens N.M.S., Karlens M.A., Høgdall E. et al. Relapse and disease specific survival in 1143 Danish women diagnosed with borderline ovarian tumours (BOT). *Gynecol Oncol* 2016;42(1):50–3. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.05.005.
39. Шевчук А.С., Новикова Е.Г., Баранова О.Д. Органосохраняющее лечение больных с двусторонними пограничными опухолями яичников. *Вопросы онкологии* 2014;60(3):267–73. [Shevchuk A.S., Novikova E.G., Baranova O.D. Fertility sparing treatment for patients with bilateral borderline ovarian tumors. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2014;60(3):267–73. (In Russ.)].
40. Hannibal C.G., Vang R., Junge J. et al. A nationwide study of serous “borderline” ovarian tumors in Denmark 1978–2002: centralized pathology review and overall survival compared with the general population. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):267–73. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.06.002

Вклад авторов

М.С. Кацюба: концепция и дизайн исследования (при помощи Р.Ш. Хасанова), обзор литературы, сбор и систематизация данных, разработка алгоритма (при помощи Т.И. Маджидова), анализ данных (при участии Г.З. Муратовой), написание текста статьи;
Р.Ш. Хасанов: руководство исследовательской группой, концепция исследования (совместно с М.С. Кацюба), редактирование рукописи;
Т.И. Маджидов, А. Рахимбекова: разработка математической модели;
Г.З. Муратова: анализ данных (совместно с М.С. Кацюба);
Г.А. Усманова: выполнение лабораторных исследований, консультирование по вопросам лабораторной диагностики, ревизия текста статьи;
А.Ф. Ахметзянова: организация лечебного и диагностического процесса, набора пациентов, а также сбора данных, систематизация данных, ревизия рукописи;
В.В. Терентьева: сбор и систематизация данных, оформление рукописи (при поддержке М.С. Кацюба);
Г.Р. Фахрутдинова: осуществление лечебного процесса, сбор и систематизация данных.

Authors' contributions

M.S. Katsyuba: conceiving and designing the study (with additional support of R.Sh. Khasanov), reviewing the literature, developing the new algorithm (with additional support of T.I. Madzhidov), analyzing the data (with additional support of G.Z. Muratova), and writing the article;
R.Sh. Khasanov: managing the team of researchers, supporting M.S. Katsyuba in the study conception, revising the article;
T.I. Madzhidov, A. Rakhimbekova: developing the mathematical model;
G.Z. Muratova: analyzing the data (in cooperation with M.S. Katsyuba);
G.A. Usmanova: testing serum levels of CA125 & HE4, involving in the discussion of the results, and revising the article;
A. Akhmetzyanova: managing the enrollment of patients, data acquirement and cleaning, revising the article;
V.V. Terentyeva: involving in data acquirement and cleaning and preparing the article (with additional support of M.S. Katsyuba);
G.R. Fakhrutdinova: implementation of the treatment process, involving in data acquirement and cleaning.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.С. Кацюба / M.S. Katsyuba: <https://orcid.org/0000-0001-6592-1650>
Р.Ш. Хасанов / R.Sh. Khasanov: <https://orcid.org/0000-0003-4107-8608>
Т.И. Маджидов / T.I. Madzhidov: <https://orcid.org/0000-0002-3834-6985>
А. Рахимбекова / A. Rakhimbekova: <https://orcid.org/0000-0002-6820-6385>
В.В. Терентьева / V.V. Terentyeva: <https://orcid.org/0000-0002-9582-5771>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 6/12). 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 Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia (protocol No. 6/12). All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.01.2022. **Принята к публикации:** 28.02.2022.

Article submitted: 19.01.2022. **Accepted for publication:** 28.02.2022.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-87-96



Междисциплинарный подход к ведению пациенток при прогрессировании рака тела матки

К.Ю. Морхов¹, Ю.М. Крейнина^{2,3}, И.А. Покатаев⁴, В.М. Нечушкина⁵

¹Онкологическое отделение хирургических методов лечения Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

²лаборатория лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний научно-исследовательского отдела инновационных технологий комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117485 Москва, ул. Профсоюзная, 86;

³кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)»; Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

⁴служба химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁵кафедра онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603155 Нижний Новгород, Верхневолжская набережная, 18/1

Контакты: Константин Юрьевич Морхов k_morkhov@mail.ru

Рак эндометрия является наиболее частым онкогинекологическим заболеванием в России. Хирургия и/или сочетание хирургического лечения, лучевой терапии и химиотерапии остаются стандартом его терапии. Данный обзор описывает использование мультидисциплинарного подхода как современного способа ведения пациенток, страдающих раком эндометрия. При этом описаны важность молекулярной оценки в принятии решения и использование новых подходов, таких как иммунотерапия и комбинация ингибиторов контрольных точек и ингибиторов тирозинкиназ.

Ключевые слова: рак тела матки, мультидисциплинарный подход, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек иммунитета, ингибиторы тирозинкиназ

Для цитирования: Морхов К.Ю., Крейнина Ю.М., Покатаев И.А., Нечушкина В.М. Междисциплинарный подход к ведению пациенток при прогрессировании рака тела матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2022; 18(1):87–96. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-87-96.

Interdisciplinary approach to the management of patients with uterine cancer progression

K. Yu. Morkhov¹, Yu. M. Kreinina^{2,3}, I. A. Pokataev⁴, V. M. Nechushkina⁵

¹Oncological Department of Surgical Treatment Scientific Research Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

²Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods of Treatment of Oncological Diseases of the Research Department of Innovative Technologies for Complex Diagnosis of Diseases and Radiotherapy, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117485, Russia;

³Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; build. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

⁴Chemotherapeutic Treatment Service of the City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Health Department; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

⁵Department of Oncology, Radiation Therapy and Radiation Diagnostics, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 18/1 Verkhnevolzhskaya Naberezhnaya, Nizhny Novgorod 603155, Russia

Contacts: Konstantin Yuryevich Morkhov k_morkhov@mail.ru

Endometrial cancer is the most common gynecologic malignancy in Russia. Surgery and/or chemo- and radiotherapy remain standard clinical approach. This review describes multidisciplinary approach as the state of the art in the disease

management. We notice the importance of molecular assessment for driving the clinic decision and newly emerging medical treatments, such as immunotherapy and antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy combinations.

Key words: endometrial cancer, multidisciplinary approach, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors

For citation: Morkhov K.Yu., Kreinina Yu.M., Pokataev I.A., Nechushkina V.M. Interdisciplinary approach to the management of patients with uterine cancer progression. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(1):86–96. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-87-96.

Введение

Согласно данным мировой статистики, рак эндометрия занимает 6-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями, а в структуре смертности находится на 14-м месте [1]. В России заболеваемость раком тела матки (РТМ) прочно удерживает 3-е место (7,8 %) – после рака молочной железы и злокачественных новообразований кожи – и 9-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований [2].

Прогрессирование РТМ чаще развивается в первые 2–3 года после первичного лечения (в 60 % случаев прогрессирование выявляют в течение 2 лет, и в 76 % – в течение 3 лет) [3]. Несмотря на это, заболевание может возвращаться и спустя более чем 15 лет после завершения лечения [4, 5].

Определение тактики лечения рецидивов РТМ вызывает определенные сложности у врачей-онкогинекологов. Пациентки с прогрессированием РТМ представляют собой гетерогенную группу, где на тактику лечения и прогноз влияют гистологический подтип опухоли (эндометриоидная, серозная, светлоклеточная аденокарцинома), полнота хирургического этапа, предыдущее адъювантное лечение, интервал с момента завершения адъювантной терапии, а также размер и локализация рецидива заболевания [3, 6–12].

До настоящего времени не было опубликовано ни одного рандомизированного исследования, посвященного определению оптимальной тактики ведения этой группы пациентов. Пока клинические рекомендации ограничиваются только общими положениями. При этом выбор тактики лечения прогрессирования РТМ – более сложный процесс для клинициста, чем определение тактики лечения первичного РТМ в силу предпочтительности пациенток и ограниченности неиспользованного в адъювантном лечении терапевтического арсенала.

Особенности прогрессирования рака эндометрия

Эндометриоидная аденокарцинома низкой степени злокачественности имеет более благоприятное течение и прогноз по сравнению с эндометриоидной аденокарциномой высокой степени злокачественности, серозным и светлоклеточным раком, которые

чаще диагностируются на поздних стадиях заболевания и чаще прогрессируют. Риск прогрессирования при эндометриоидной аденокарциноме низкой степени злокачественности ранних стадий составляет 10–15 % и возрастает до 50 % при эндометриоидной аденокарциноме высокой степени злокачественности, серозном, светлоклеточном раке, карциносаркоме или местно-распространенном процессе [13]. У пациенток с распространенными стадиями рака эндометрия (III–IV) прогрессирование наблюдается чаще, чем при ранних стадиях (I–II), и чаще отмечаются опухолевые очаги за пределами малого таза [14]. Согласно данным A. Mariani и соавт., частота выявления различных видов прогрессирования РТМ следующая:

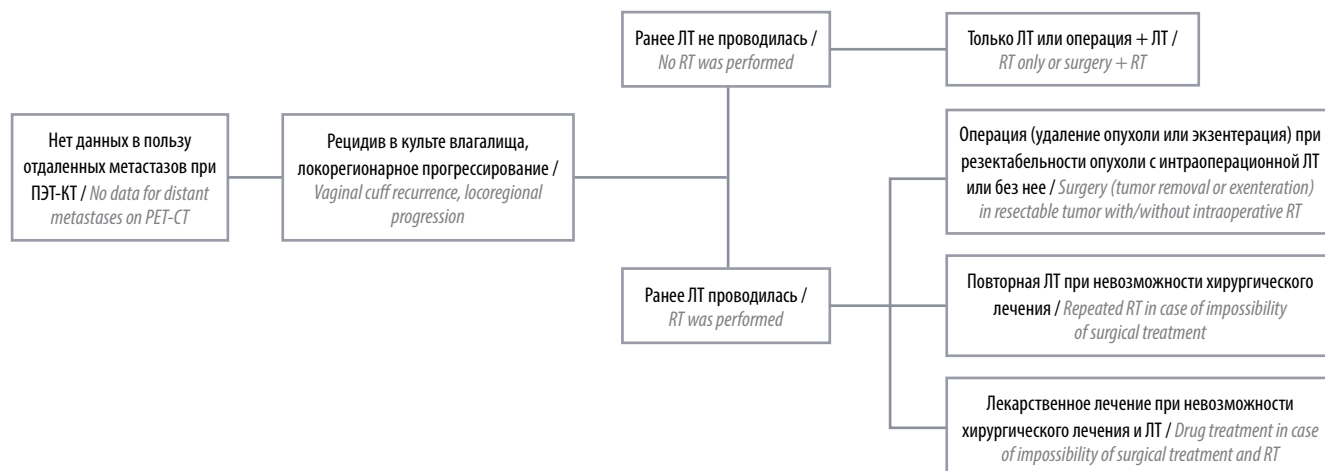
- лимфогенные метастазы возникают у 32 % пациенток (изолированные лимфогенные метастазы – у 18 %);
- гематогенные метастазы – у 48 % (изолированные гематогенные метастазы возникают у 21 %);
- имплантационные метастазы по брюшине – у 33 % (изолированное поражение по брюшине – у 18 %);
- изолированный рецидив в культе влагалища – у 18 %;
- сочетание различных вариантов прогрессирования наблюдается у 27 % пациенток [13].

Прогрессирование в пределах малого таза (локо-регионарное) диагностируется в 50 % наблюдений, у 25 % пациенток поражение локализуется за пределами таза, и у оставшихся 25 % пациенток прогрессирование возникает как в малом тазу, так и за его пределами [15, 16].

1. Локорегионарное прогрессирование РТМ. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) больных с прогрессированием в малом тазу составляет не более 55 % [17]. При этом размер (<2 см) [7] и более длительное время до развития рецидива заболевания (более 2 лет с момента окончания первичного лечения) [8] коррелируют с лучшим контролем опухоли. Гистологические особенности первоначального диагноза (глубина инвазии <50 % толщины миометрия и низкая степень злокачественности) служат значимыми предикторами ОВ [6].

Тактика лечения при локорегионарном прогрессировании показана на рисунке.

1.1. Тактика лечения изолированных рецидивов в культе влагалища. Прогноз у женщин с изолированным



Тактика лечения при локорегионарном прогрессировании. ЛТ — лучевая терапия; ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Treatment tactics for the locoregional progression. RT — radiation therapy; PET-CT — positron emission tomography combined with computed tomography

рецидивом в культе влагалища лучше по сравнению с пациентками с прогрессированием в лимфатических узлах таза [3].

При изолированных рецидивах в культе влагалища тактика лечения и прогноз зависят от:

- проведения лучевой терапии (ЛТ) при первичном лечении;
- размеров (<2 см) и локализации рецидивной опухоли;
- времени до прогрессирования;
- гистологических особенностей первичной опухоли;
- соматического статуса пациентки [18–21].

В большинстве случаев именно объем проведенной первично ЛТ является ключевым фактором выбора тактики ведения рецидивов РТМ в культе влагалища или одиночного метастаза во влагалище.

Если у пациентки не было предшествующей ЛТ, рекомендуется сочетанная ЛТ или удаление опухоли с последующей сочетанной ЛТ [22]. Американским консенсусом по лечению рецидивов рака эндометрия в таких случаях рекомендовано подведение суммарной очаговой дозы (СОД) 45 Гр на область таза с последующей высокомоментной брахитерапией (внутриполостной или внутритканевой) на зону остаточной опухоли до СОД 70 Гр при остаточных опухолях <2 см после дистанционного облучения и до СОД 75–80 Гр при опухолях большего объема [18].

Результаты ЛТ изолированного локального рецидива в культе влагалища напрямую коррелируют с гистологической формой и степенью злокачественности установленного рецидива. В норвежском мультицентровом исследовании, опубликованном K. Lindemann и соавт. (2021), изучались результаты условно-радикальной ЛТ в средней эквивалентной дозе 70 Гр (EQD2 = 70 Гр) у 139 больных с первым центральным рецидивом РТМ после первичного хирургического

лечения без адъювантной терапии. Медиана наблюдения составила 6,66 года. Второй рецидив за период наблюдения развился у 39,6 % пациенток. Пятилетняя ОВ в когорте в целом составила 68 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 59–75) и 88 % (95 % ДИ 75–94), 72 % (95 % ДИ 55–84) и 38 % (95 % ДИ 15–60) в подгруппах низкого, промежуточного и высокого риска прогрессирования соответственно [23].

Схожие данные приводят авторы международного мультицентрового исследования, опубликованного в 2020 г. [24]. В рамках данного исследования проводилась ретроспективная оценка МР-характеристик вагинального рецидива у 62 больных РТМ, получавших сочетанную ЛТ — дистанционную и брахитерапию — по поводу локального рецидива в 2004–2017 гг. и ассоциации МР-параметров опухоли до начала дистанционного и брахитерапевтического этапов с показателями выживаемости. Локальный рецидив наиболее часто локализовался в куполе влагалища (75 % случаев). Опухоли с постконтрастным периферическим усилением или низким Т2-сигналом демонстрировали более длительный период до прогрессирования, ассоциированный также с гистологической формой опухоли (отношение рисков (ОР) 0,2; 95 % ДИ 0,1–0,9; $p < 0,05$). Ни абсолютный объем рецидивной опухоли, ни степень регрессии опухоли в ходе дистанционного этапа облучения не влияли значимо на полноту регрессии и последующий период до прогрессирования. Лимфоваскулярная инвазия на этапе гистерэктомии и неадекватная адъювантная ЛТ были ассоциированы с повышением частоты развития метастазов в нижней трети влагалища ($p < 0,05$ при обоих сравнениях).

Последнее положение хотелось бы отметить особо, поскольку до сих пор при раке эндометрия в большинстве отечественных клинических рекомендаций и руководств по ЛТ нижняя треть влагалища не включается

в объем адьювантной брахитерапии и дистанционного облучения [22]. Это обусловлено, по-видимому, исторически сложившейся практикой необходимости максимального сжатия зоны уретры и ануса при облучении на гамма-аппаратах и первых аппаратах для высокомоментной внутримочевой ЛТ во избежание формирования свищей, недержания мочи и кала и стриктур уретры [25]. Современные технологии наружного облучения с использованием ускорительной техники и объемное планирование брахитерапии позволяют провести безопасное облучение зон в нижней трети влагалища без риска увеличения частоты и степени тяжести осложнений после адьювантной терапии, что способно значительно снизить частоту рецидивов рака эндометрия в нижней трети влагалища.

В целом можно констатировать, что выбор модальностей при локализованном рецидиве РТМ в культе влагалища определяется на сегодняшний день уровнем хирургической и радиотерапевтической помощи, которая может быть оказана в учреждении.

При рецидиве после брахитерапии рекомендуется удаление опухоли с последующей дистанционной ЛТ.

При рецидиве после сочетанной ЛТ возможно удаление опухоли или проведение интратканевой ЛТ под контролем методов визуализации. Суммарная доза выбирается с учетом ранее проведенного лечения на планируемый объем опухолевого образования и достигает 30–40 Гр [22]. В целом возникновение изолированного рецидива в культе влагалища у ранее облученных больных прогностически менее благоприятно. Пятилетняя ОВ этих пациенток не превышает 43 % [3, 26–29]. У них наиболее благоприятным считается выполнение хирургического вмешательства. Повторное облучение или химиотерапия носят, как правило, паллиативный характер [26–31].

Удаление культи влагалища с рецидивной опухолью является эффективным методом лечения при условии удаления опухоли в пределах здоровых тканей. При значительном распространении рецидивной опухоли и невозможности проведения повторной ЛТ пациенткам может выполняться экзентерация малого таза. Если в прошлом веке 5-летняя ОВ после таких операций составляла 20–45 %, а частота послеоперационных осложнений – 60–80 %, то в настоящее время 5-летняя ОВ возросла до 40–73 %, а частота осложнений снизилась до 30–48 % [18, 32–35]. Безусловно, выполнение таких обширных хирургических вмешательств сопровождается высокой частотой осложнений даже на современном этапе. Основными ранними интра- и послеоперационными осложнениями являются большая кровопотеря, сепсис, расхождение краев операционной раны, несостоятельность швов анастомоза, тромбозы глубоких вен, тромбоз легочной артерии, некрозы лоскутов и стом. К поздним послеоперационным осложнениям экзентерации

можно отнести образование свищей, стриктур мочеточников, почечную недостаточность, пиелонефрит, кишечную непроходимость. Учитывая все вышеизложенное, должен проводиться тщательный отбор пациенток для данного вида лечения. Кроме того, с пациенткой обязательно должен обсуждаться вопрос качества жизни после выполнения вмешательства. Согласно данным Кокрановского метаанализа С. Ang и соавт., в настоящее время нет доказательств высокого уровня (рандомизированных исследований), подтверждающих преимущества экзентерации по сравнению с нехирургическими методами воздействия при сравнении отдаленных результатов, осложнений проводимого лечения и качества жизни пациенток [36].

При отсутствии условий для проведения хирургического лечения и ЛТ возможна химиотерапия. Гормонотерапия целесообразна только при эндометриальном РТМ, экспрессирующем рецепторы стероидных гормонов. Следует помнить о низкой эффективности системного лекарственного лечения при прогрессировании в зоне облучения.

При распространенной рецидивной опухоли эндометрия в пределах малого таза ЛТ демонстрирует более скромные результаты, чем облучение изолированного рецидива в культе влагалища. У ранее облученных больных показатели еще ниже. Возможно проведение хирургических вмешательств различного объема в сочетании с ЛТ или химиотерапией [26].

В исследовании J. Wylie и соавт. [6] 58 больных с рецидивом РТМ получили паллиативную ЛТ, в том числе 3 пациентки – с иссечением опухоли до облучения, 13 женщин получили гормонотерапию. По результатам данной работы хирургическая циторедукция или неадьювантная химиотерапия с последующим хирургическим вмешательством или ЛТ в определенных случаях имеют преференции перед стандартным паллиативным облучением [37].

1.2. Прогрессирование в регионарных лимфатических узлах или мягких тканях таза. Регионарное прогрессирование возникает в тазовых или поясничных лимфатических узлах или в мягких тканях стенки таза за счет распространения опухолевых клеток по лимфатическим путям.

Стандартной тактикой лечения изолированного метастатического поражения регионарных лимфатических узлов в случае их резектабельности является хирургическое вмешательство с последующим проведением ЛТ или химиотерапии [38].

Трехлетняя ОВ после облучения лимфогенных метастазов в малом тазу (в регионарных лимфатических узлах или у стенки таза) не превышает 10 %, а частота повторного прогрессирования в облученной зоне приближается к 100 % [3].

По данным Mayo Clinic, применение агрессивного терапевтического подхода, подразумевающего

периоперационную (включая интраоперационную) ЛТ и радикальное удаление опухоли, позволяет достичь 5-летней ОВ 47 % (медиана продолжительности жизни — 57 мес). При отсутствии опухоли в крае резекции 5-летняя ОВ достигает 71 %, при R1-резекции — 40 %, при R2-резекции — 0 % [39]. Частота осложнений лечения при таком подходе достаточно высока (64 %). Наиболее частые осложнения — тромбоэмболия легочной артерии, ишемия нижней конечности, тонкокишечная непроходимость, обструкция мочеточника, свищи. Однако необходимо помнить, что отсутствие специального лечения у данной категории больных ведет к 100 % летальному исходу.

Лимфогенные метастазы обычно плохо чувствительны к гормоно- и химиотерапии [3]. Определенные надежды связывались исследователями с альтернативными путями введения цитостатиков — внутриаартериальным, интраперитонеальным — в этих случаях [25] и применением гипотаксического стереотаксического облучения (stereotactic body radiation therapy, SBRT) [40].

Варианты введения цитостатиков не влияли в целом на частоту достижения полного ответа, время до прогрессирования и общие показатели выживаемости, а проведение интраперитонеальной химиотерапии с гипертермией сопровождалось увеличением частоты и степени тяжести осложнений лечения, сопряженных как со значительной площадью всасывания противоопухолевых препаратов, так и со значимым возрастанием частоты развития спаечной непроходимости [37].

Программы SBRT — наиболее перспективный на сегодняшний день путь преодоления относительной радиорезистентности рецидивных опухолей тела матки. Пока в мировой литературе представлены в основном разрозненные одноцентровые исследования по применению данной высокопрецизионной технологии ЛТ, однако их результаты позволяют считать во многих клинических ситуациях этот вариант облучения методом выбора. Уровень локального контроля в течение 2 лет после SBRT достигает 82 %, выживаемость без отдаленного метастазирования — 54,4 %. ОВ превышает 63 % при незначительной частоте ранних и поздних осложнений выше II степени (при использовании фракционирования в СОД 30 Гр за 5 фракций) [40–44].

2. Прогрессирование за пределами малого таза. РТМ может метастазировать в легкие, кости, печень, головной мозг и другие органы. Выживаемость больных с прогрессированием за пределами малого таза составляет всего 17 % [17].

2.1. Хирургическое лечение отдаленных метастазов РТМ. Несмотря на то, что основной опцией лечения в этой ситуации является системная терапия, хирургическое лечение может продлить жизнь у тщательно отобранных пациенток с одиночными или олигометастазами в легких, печени, селезенке и головном мозге [45, 46].

Доказательная база об эффективности удаления метастатических очагов за пределами брюшной полости (легкие, надключичные, подмышечные, паховые лимфатические узлы) или метастазов в печени и селезенке представлена небольшими, большей частью ретроспективными исследованиями. Проспективные данные о результатах хирургического лечения прогрессирования РТМ за пределами малого таза крайне малочисленны и нуждаются в дальнейшем изучении.

Тем не менее имеющиеся данные говорят о целесообразности хирургического лечения у данной категории пациенток только при возможности полной циторедукции (т. е. при отсутствии остаточной опухоли в организме пациентки). Соматический статус пациентки должен быть приемлемым, чтобы она смогла перенести планируемое вмешательство. При этом с пациенткой всегда обсуждается вопрос качества жизни после хирургического вмешательства.

В метаанализе J.N. Barlin и соавт. было показано статистически достоверное увеличение ОВ при выполнении полной циторедуктивной операции. Причем повышение числа пациенток с полной циторедукцией на каждые 10 % приводит к увеличению медианы продолжительности жизни на 9,3 мес [47].

По данным различных исследований, полная циторедукция возможна у 18–75 % больных с диссеминированным прогрессированием заболевания, что позволяет достичь 5-летней ОВ, близкой к 60 % [48, 49].

Определение возможности выполнения оптимальной циторедукции при предоперационном обследовании — задача очень сложная и зависящая от множества факторов. К ним относятся распространенность опухолевого процесса, общее состояние пациентки, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний, качество жизни пациентки после выполнения хирургического вмешательства, опыт хирурга и др. Поэтому показания к выполнению циторедуктивной операции могут отличаться у разных пациенток и разных хирургов [38]. По данным одного из исследований, основным фактором целесообразности выполнения оптимальной циторедукции является наличие 1 опухолевого очага (отсутствие диссеминации) [50]. Наличие макроскопически определяемой остаточной опухоли после хирургического вмешательства свидетельствует о неадекватно выполненной операции и возможно только в ситуации, когда операция носит паллиативный характер и направлена на улучшение качества жизни больной (например, при кишечной непроходимости, вызванной опухолевым узлом).

Таким образом, факторы, позволяющие провести хирургическое лечение при прогрессировании РТМ за пределами брюшной полости, таковы:

- единичный опухолевый очаг или олигометастазы в одном органе;
- возможность полной циторедукции;

- сохраненный соматический статус пациентки;
- длительный безрецидивный период.

Обычно хирургический этап лечения дополняется ЛТ и/или химиотерапией.

2.2. ЛТ при отдаленных метастазах РТМ. Паллиативная ЛТ может применяться для симптоматического лечения отдаленных метастазов.

Конформная ЛТ уже давно используется для облегчения болевого синдрома при метастатическом поражении костей, для лечения метастазов в головном мозге. В последние годы наблюдается тенденция к повышению частоты использования методик гиподифракционной SBRT [19–21] в условиях олигометастатического поражения [51]. Использование SBRT или стереотаксической радиохирургии позволяет проводить неинвазивную высококонформную ЛТ, которая может обеспечить значительную дозу для опухоли, сохраняя при этом окружающие нормальные ткани. Общая частота ответа при экстракраниальной локализации метастазов РТМ достигает 82–85 %, причем частота полного регресса составляет, по данным разных авторов, не менее 65–75 % [40–44].

В последние годы активно исследуются вопросы молекулярно-генетических факторов, которые могут выступать как прогностические для эффективности ЛТ. Большинство исследователей выявлена положительная ассоциация между PI3K/AKT/mTOR, MAPK, NF-κB, EGRF, гормональным статусом и радиорезистентностью, между дефицитом механизмов репарации ДНК и радиочувствительностью при раке эндометрия. Что касается иммунной системы, исключение обоих путей CTLA-4 и PD-1 ассоциировано с большей радиочувствительностью [21, 52].

Таким образом, хирургическое лечение и ЛТ могут быть рекомендованы только отдельным, тщательно отобранным категориям пациенток с отдаленными метастазами. У большинства больных основные возможности терапии в этой ситуации заключаются в применении системного воздействия на опухолевые очаги.

Системная терапия при прогрессировании рака тела матки

Паклитаксел и карбоплатин — «золотой стандарт» 1-й линии терапии распространенного и метастатического РТМ [53, 54]. Комбинация на основе производных платины может быть предложена повторно пациенткам с прогрессированием процесса, случившимся более чем через 6 мес [23].

К сожалению, отсутствуют стандарты 2-й линии терапии. Поскольку результаты применения 2-й линии химиотерапии РТМ исторически были плохими, рандомизированных исследований, посвященных этой теме, мало, и большинство данных получено из нерандомизированных исследований II фазы. Паклитаксел продемонстрировал в них свою эффективность, при

этом частота ответа составила >20 %. Эти данные способствовали включению паклитаксела в 1-ю линию терапии [55–57]. При этом еженедельное введение паклитаксела продемонстрировало значимую эффективность у пациенток с метастатическим или рецидивирующим РТМ, предлеченных комбинацией паклитаксела и препаратов платины [58].

Также исследовались другие препараты (оксалиплатин, топотекан, антрациклины, этопозид, циклофосфамид, пеметрексед, гемцитабин и ифосфамид), но они показали низкий уровень объективного ответа [59–67].

Мегестрола ацетат одобрен как паллиативная опция при индолентном течении РТМ, особенно для высокодифференцированной аденокарциномы [68].

Учитывая нехватку терапевтических вариантов, доступных для лечения прогрессирования РТМ, большие надежды возлагались на применение новых подходов к терапии, основывающихся на молекулярно-генетических особенностях опухоли.

Принимая во внимание геномные, транскриптомные и протеомные особенности опухолевых клеток, специалисты The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) [69] предложили новую молекулярную классификацию РТМ:

- *POLE*-ультрамутированный вариант (*POLE*mut);
- вариант с дефицитом коррекционной репарации ДНК (MMRd);
- вариант с мутациями *p53* (*p53*mut);
- вариант, не имеющий специфического молекулярного профиля (NSMP).

В настоящее время в связи с появлением ингибиторов контрольных точек иммунитета наибольшее значение для определения тактики лечения имеет MSI-тестирование, которое позволяет разделить опухоли на 2 подтипа: MSI-H и MSI-S. Диагностика *POLE*-мутированного варианта и мутаций *p53* в настоящее время проводится пока только в научно-исследовательских целях. В российской клинической практике сейчас широко изучаются особенности подходов к терапии MSI-H и MSI-S вариантов РТМ.

Препарат пембролизумаб (анти-PD-1) был первым ингибитором контрольных точек, который показал частоту объективного ответа 53–57 % в когорте метастатического РТМ подтипа MSI-H [24, 71, 72]. Имеются данные о том, что потенциальная роль ингибиторов контрольных точек так же высока при еще одном подтипе РТМ с высокой частотой мутаций — *POLE*-мутированном подтипе [73]. Так, PD-1 ингибитор пембролизумаб одобрен U.S. Food and Drug Administration (FDA) для лечения прогрессирования солидных опухолей подтипа MSI-H, включая РТМ [70].

Было изучено несколько других ингибиторов иммунных контрольных точек при распространенном или метастатическом РТМ, включая ниволумаб (анти-PD-1),

авелумаб (анти-PD-L1), дурвалумаб (анти-PD-L1) и достарлимаб (анти-PD-1). Частота объективного ответа в когорте опухолей подтипа MSI-H для этих препаратов составляет 25; 27; 43 и 42 % соответственно [74–77]. В настоящее время ведется исследование III фазы по применению PD-L1-ингибитора атезолизумаба в комбинации с паклитакселом и карбоплатином у женщин с распространенным и метастатическим раком эндометрия (AtTEnd) (EUDRACT No. 2018-001072-37) [78].

В когорте пациенток с опухолями подтипа MSI-S эффективность монотерапии ингибиторами контрольных точек намного более скромная. Например, для дурвалумаба частота объективного ответа у больных с распространенным РТМ с MSI-S-опухолями составила только 3 % [79].

Долгое время отсутствовали опции терапии для этой подгруппы пациентов. 21 июля 2021 г. FDA подтвердило ранее принятое решение и одобрило применение комбинации ленватиниба и пембролизумаба для лечения метастатического рака эндометрия у пациенток с отсутствием микросателлитной нестабильности (когорты MSI-S) с прогрессированием заболевания после ранее проведенной системной терапии. Решение FDA основано на результатах рандомизированного исследования III фазы 309/KEYNOTE-775, посвященного сравнению эффективности комбинации пембролизумаба и ленватиниба в лечении пациенток с различными гистотипами рака эндометрия, ранее получивших ≥ 1 линии системной терапии [80, 81].

Пациенток рандомизировали в 2 группы: в группу пембролизумаба 200 мг 1 раз в 21 день в комбинации с ленватинибом 20 мг 1 раз в сутки ежедневно непрерывно длительно или в группу химиотерапии по выбору лечащего врача (доксорубицин 60 мг/м² каждые 21 день или паклитаксел 80 мг/м² еженедельно). Стратификация осуществлялась в соответствии с наличием или отсутствием dMMR/MSI-H, а при положительном статусе — в соответствии с регионом происхождения пациентки, статусом по шкале ECOG и ранее проведенной ЛТ на область малого таза. Первичными конечными точками исследования были показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП).

В исследование было включено 827 пациенток, средний возраст их составил 65 лет; 16 % пациенток характеризовались dMMR/MSI-H. По результатам исследования медиана ВБП составила 7,2 мес в группе пембролизумаба и ленватиниба по сравнению с 3,8 мес в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,47–0,66; $p < 0,0001$), а медиана ОВ — 18,3 и 11,4 мес соответственно (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,51–0,75; $p < 0,0001$). Таким образом, на фоне применения исследуемой комбинации препаратов было показано достоверное увеличение выживаемости по обоим первичным конечным точкам и зафиксировано снижение отно-

сительного риска смерти пациенток на 38 % по сравнению со стандартной терапией. В подгруппе pMMR/MSI-S-пациенток (т.е. без микросателлитной нестабильности) медиана ВБП составила 6,6 мес в группе пембролизумаба и ленватиниба по сравнению с 3,8 мес в группе химиотерапии (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,50–0,72; $p < 0,0001$), а медиана ОВ — 17,4 и 12,0 мес соответственно (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,56–0,84; $p = 0,0001$). При проведении подгруппового анализа преимущества применения комбинации над химиотерапией по ВБП и ОВ были выявлены во всех изученных подгруппах, включая подгруппы возраста, гистологического подтипа и количества линий предшествующей терапии.

В исследование включались пациентки, ранее получившие системную терапию по поводу рака эндометрия в любом клиническом контексте, т.е. в качестве адъювантной терапии или по поводу метастатического опухолевого процесса. Таким образом, пациентки с прогрессированием рака эндометрия после ранее проведенной адъювантной химиотерапии могут получать комбинацию пембролизумаба и ленватиниба в качестве 1-й линии системной терапии.

Применение комбинации ленватиниба и пембролизумаба сопровождалось повышением риска развития различных побочных эффектов. Среди нежелательных явлений III–IV степени тяжести в группе комбинированной терапии наиболее часто отмечались развитие артериальной гипертензии (38 % по сравнению с 2 % в контрольной группе), снижение массы тела (10 % против 0 %) и диарея (8 % против 2 %).

Заключение

Определение тактики лечения при прогрессировании РТМ — задача для междисциплинарной команды врачей. Независимо от локализации и времени прогрессирования заболевания каждый случай без исключения должен обсуждаться на онкоконсилиуме с участием хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта.

Тактика лечения прогрессирования зависит от локализации и количества опухолевых очагов. При локорегионарном прогрессировании доминирующее значение имеют ЛТ и хирургия. Выбор терапии в данной ситуации определяется объемом предшествующей терапии и резектабельностью опухоли. Системная терапия может использоваться только при невозможности применения методов локального воздействия и проводится по тем же принципам и подходам, что и системная терапия отдаленных метастазов.

При отдаленных метастазах роль хирургического метода ограничивается небольшой когортой пациенток, у которых возможно выполнить полную циторедукцию. С точки зрения возможностей ЛТ максимальную пользу может принести применение SBRT. Ведущую роль занимает системное лечение, арсенал которого до последнего времени был ограничен применением

карбоплатина и паклитаксел в 1-й линии. Вторая и последующие линии системной терапии с применением цитостатиков и гормонотерапии не показали значительной эффективности.

Большие перспективы в лечении РТМ открылись в связи с внедрением в клиническую практику молекулярно-генетической классификации. В настоящее время появились инновационные препараты для системной терапии (ингибиторы иммунных контрольных точек для MSI-H-подтипа опухоли и комбинация

тирозинкиназного ингибитора ленватиниба с пембролизумабом для MSI-S-подтипа). Пока остается открытым вопрос о преимуществе комбинированной терапии ленватинибом с пембролизумабом у пациенток с MSI-H-статусом опухоли. Также остаются вопросы относительно оптимального подхода к терапии прогрессирования у пациенток с *POLE*mut- и *p53*mut-подтипами РТМ. Это предмет для дальнейшего изучения и проведения проспективных исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lortet-Tieulent J., Ferlay J., Bray F. et al. International patterns and trends in endometrial cancer incidence, 1978–2013. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(4):354–361. DOI: 10.1093/jnci/djx214.
- 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. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2020. 252 p. (In Russ.)].
- Creutzberg C.L., Van Putten W.L., Koper P.C. et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003;89(2):201–9.
- Creutzberg C.L., Nout R.A., Lybeert M.L. et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e631–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.013.
- Yechieli R., Robbins J.R., Schultz D. et al. Vaginal recurrence more than 17 years after hysterectomy and adjuvant treatment for uterine carcinoma with successful salvage brachytherapy: A case report. *Case Rep Oncol* 2011;4(1):242–5. DOI: 10.1159/000328076.
- Wylie J., Irwin C., Pintilie M. et al. Results of radical radiotherapy for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77(1):66–72. DOI: 10.1006/gyno.2000.5727.
- Robbins J.R., Yechieli R., Laser B. et al. Is time to recurrence after hysterectomy predictive of survival in patients with early stage endometrial carcinoma? *Gynecol Oncol* 2012;127(1):38–42.
- Boruta D.M., Gehrig P.A., Fader A.N., Olawaiye A.B. Management of women with uterine papillary serous cancer: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009;115(1):142–53.
- Olawaiye A.B., Boruta D.M. Management of women with clear cell endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009;113(2):277–83.
- Del Carmen M.G., Boruta D.M., Schorge J.O. Recurrent endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54(2):266–77.
- Ozen A., Falchook A.D., Varia M.A. et al. Effect of race and histology on patterns of failure in women with early stage endometrial cancer treated with high dose rate brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2015;138(2):429–33.
- Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Комбинированное лечение рака тела матки ранних стадий. Сибирский онкологический журнал 2013;(3):70–4. [Nechushkina V.M., Morkhov K.Yu., Kuznetsov V.V. Combined treatment of early-stage uterine cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2013;(3):70–4. (In Russ.)].
- Mariani A., Dowdy S.C., Keeney G.L. et al. High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2004;95(1):120–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.06.042.
- Abusaris H., Hoogeman M., Nuytens J.J. Re-irradiation: outcome, cumulative dose and toxicity in patients retreated with stereotactic radiotherapy in the abdominal or pelvic region. *Technol Cancer Res Treat* 2012;11(6):591–7.
- Alders J.G., Abeler V., Kolstad P. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol* 1984;17(1):85.
- Нечушкина В.М. Рак тела матки (факторы прогноза и тактика лечения). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. 445 с. [Nechushkina V.M. Cancer of the uterine body (prognosis factors and treatment tactics). Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2013. 445 p. (In Russ.)].
- Xu Y., Burmeister C., Hanna R.K. et al. Predictors of survival after recurrence in women with early-stage endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(6):1137–42. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000733.
- Schmidt A.M., Imesch P., Fink D. et al. Pelvic exenterations for advanced and recurrent endometrial cancer: clinical outcomes of 40 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(4):716–21.
- Lee L.J., Damato A.L., Viswanathan A.N. Clinical outcomes of high-dose-rate interstitial gynecologic brachytherapy using real-time CT guidance. *Brachytherapy* 2013;12(4):303–10.
- Hasbini A., Haie-Meder C., Morice P. et al. Outcome after salvage radiotherapy (brachytherapy ± external) in patients with a vaginal recurrence from endometrial carcinomas. *Radiation Oncol* 2002;65(1):23–8. DOI: 10.1016/s0167-8140(02)00212-8.
- Yard B.D., Adams D.J., Chie E.K. et al. A genetic basis for the variation in the vulnerability of cancer to DNA damage. *Nat Commun* 2016;7:11428.
- Рак тела матки и саркомы матки. Клинические рекомендации Минздрава России 2021. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-tela-matki-i-sarkomy-matki-2021.pdf>. [Cancer of the body of the uterus and uterine sarcomas. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia 2021. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-tela-matki-i-sarkomy-matki-2021.pdf>. (In Russ.)].
- Lindemann K., Smogeli E., Cvanarova Smastuen M. et al. Salvage radiation for pelvic relapse after surgically treated endometrial cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(6):1367. DOI: 10.3390/cancers13061367.
- Steiner A., Alban G., Cheng T. Vaginal recurrence of endometrial cancer: MRI characteristics and correlation with patient outcome after salvage radiation therapy. *Abdom Radiol (NY)* 2020;45(4):1122–31.

25. Титова В.А., Столярова И.В., Крейнина Ю.М. Современные технологии комплексного лечения рака эндометрия: научно-практическое издание. Москва, Санкт-Петербург: Фолиант, 2012. 168 с. [Titova V.A., Stolyarova I.V., Kreinina Yu.M. Modern technologies for the complex treatment of endometrial cancer: a scientific and practical publication. Moscow, Saint Petersburg: Foliant, 2012. 168 p. (In Russ.)].
26. Mehta S., Gupta B. Recent advances in endometrial cancer. Springer, 2020. Pp. 257–266.
27. Jhingran A., Burke T.W., Eifel P.J. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1366–72.
28. Blecharz P., Brandys P., Urbański K. et al. Vaginal and pelvic recurrences in stage I and II endometrial carcinoma - survival and prognostic factors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32:403–7.
29. Nag S., Yacoub S., Copeland L.J., Fowler J.M. Interstitial brachytherapy for salvage treatment of vaginal recurrences in previously unirradiated endometrial cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1153–9. DOI: 10.1016/s0360-3016(02)03019-5.
30. Abusaris H., Hoogeman M., Nuytens J.J. Re-irradiation: outcome, cumulative dose and toxicity in patients retreated with stereotactic radiotherapy in the abdominal or pelvic region. *Technol Cancer Res Treat* 2012;11(6):591–7.
31. Tran P.T., Su Z., Hara W. et al. Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):504–11.
32. Barakat R.R., Goldman N.A., Patel D.A. et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999;75(1):99–102.
33. Morris M., Alvarez R.D., Kinney W.K. et al. Treatment of recurrent adenocarcinoma of the endometrium with pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 1996;60(2):288–91.
34. Khoury-Collado F., Einstein M.H., Bochner B.H. et al. Pelvic exenteration with curative intent for recurrent uterine malignancies. *Gynecol Oncol* 2012;124(1):42–7.
35. Westin S.N., Rallapalli V., Fellman B. et al. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol* 2014;134(3):546–51. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.06.034.
36. Ang C., Bryant A., Barton D.P. et al. Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4(2):CD010449.
37. Van Wijk F.H., van der Burg M.E., Burger C.W. et al. Management of recurrent endometrioid endometrial carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(3):314–20.
38. Zanfagnin V., Ferrero A., Biglia N. et al. The role of surgery in recurrent endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016;16(7):741–50.
39. Dowdy S.C., Mariani A., Cliby W.A. et al. Radical pelvic resection and intraoperative radiation therapy for recurrent endometrial cancer: technique and analysis of outcomes. *Gynecol Oncol* 2006;101(2):280–6.
40. Deodato F., Maccia G., Grimaldi L. et al. Stereotactic radiotherapy in recurrent gynecological cancer: A case series. *Oncol Rep* 2009;22(2):415–9.
41. Sorolla M.A., Parisi E., Sorolla A. Determinants of sensitivity to radiotherapy in endometrial cancer. *Cancers* 2020;12(7):1906. DOI: 10.3390/cancers12071906.
42. Potters L., Steinberg M., Rose C. et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and American College of Radiology practice guidelines for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1026–32.
43. Wulf J., Haedinger U., Oppitz U. et al. Stereotactic boost irradiation for targets in abdomen and pelvis. *Radiother Oncol* 2004;70:31–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2003.10.013.
44. Lee L.J., Damato A.L., Viswanathan A.N. Clinical outcomes following 3D image-guided brachytherapy for vaginal recurrence of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):586–92.
45. Piura B., Rabinovich A., Apel-Sarid L., Shaco-Levy R. Splenic metastasis from endometrial carcinoma: report of a case and review of literature. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(6):1001–6.
46. Tangjitgamol S., Levenback C.F., Beller U., Kavanagh J.J. Role of surgical resection for lung, liver, and central nervous system metastases in patients with gynecological cancer: a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(3):399–422.
47. Barlin J.N., Puri I., Bristow R.E. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010;118(1):14–8.
48. Turan T., Tasci T., Karalok A. et al. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(9):1623–32. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000543.
49. Papadia A., Bellati F., Ditto A. et al. Surgical treatment of recurrent endometrial cancer: time for a paradigm shift. *Ann Surg Oncol* 2015;22(13):4204–10.
50. Awtrey C.S., Cadungog M.G., Leitao M.M. et al. Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;102(3):480–8.
51. Salama J.K., Milano M.T. Radical irradiation of extracranial oligometastases. *J Clin Oncol* 2014;32(26):2902–12.
52. Kandath C., Schultz N., Cherniack A.D. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73. DOI: 10.1038/nature12113.
53. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms. Version 3.2019.
54. Miller D., Filiaci V., Fleming G. et al. Late-breaking abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012;125:771.
55. Homesley H.D., Meltzer N.P., Nieves L. et al. A phase II trial of weekly 1-hour paclitaxel as second-line therapy for endometrial and cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2008;13(1):62–5.
56. Lincoln S., Blessing J.A., Lee R.B., Rocereto T.F. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88(3):277–81.
57. Lissoni A., Zanetta G., Losa G. et al. Phase II study of paclitaxel as salvage treatment in advanced endometrial cancer. *Ann Oncol* 1996;7(8):861–3. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a010768.
58. Markman M., Fowler J. Activity of weekly paclitaxel in patients with advanced endometrial cancer previously treated with both a platinum agent and paclitaxel. *Gynecol Oncol* 2004;92(1):180–2.
59. Fracasso P.M., Blessing J.A., Molpus K.L. et al. Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):523–6.
60. Gupta D., Owers R.L., Kim M. et al. A phase II study of weekly topotecan and docetaxel in heavily treated patients with recurrent uterine and ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 2009;113(3):327–30.
61. Miller D.S., Blessing J.A., Lentz S.S., Waggoner S.E. A phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2002;87(3):247–51.
62. Muggia F.M., Blessing J.A., Sorosky J., Reid G.C. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2360–4.
63. Rose P.G., Blessing J.A., Lewandowski G.S. et al. A phase II trial of prolonged oral etoposide (VP-16) as second-line therapy for advanced and recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996;63(1):101–4.
64. Pawinski A., Tumolo S., Hoesel G. et al. Cyclophosphamide or ifosfamide

- in patients with advanced and/or recurrent endometrial carcinoma: a randomized phase II study of the EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;86(2):179–83.
65. Miller D.S., Blessing J.A., Drake R.D. et al. A phase II evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514, IND #40061) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a phase II study of the Gynecologic Oncology. *Gynecol Oncol* 2009;115(3):443–6.
 66. Tait D.L., Blessing J.A., Hoffman J.S. et al. A phase II study of gemcitabine (gemzar, LY188011) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2011;121(1):118–21. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.11.027.
 67. Sutton G.P., Blessing J.A., Homesley H.D. et al. Phase II study of ifosfamide and mesna in refractory adenocarcinoma of the endometrium. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1994;73(5):1453–5.
 68. Lentz S.S., Brady M.F., Major F.J. et al. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1996;14:357–61.
 69. Levine D.A., Getz G., Gabriel S.B. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67–73.
 70. Makker V., Green A.K., Wenham R.M. et al. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecol Oncol Res Pract* 2017;4:19. DOI: 10.1186/s40661-017-0056-7.
 71. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–20.
 72. Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A. et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1–10.
 73. Mittica G., Ghisoni E., Giannone G. et al. Checkpoint inhibitors in endometrial cancer: preclinical rationale and clinical activity. *Oncotarget* 2017;8(52):90532–44.
 74. Hasegawa K., Tamura K., Katsumata N. et al. Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) in patients (pts) with advanced or recurrent uterine cervical or corpus cancers. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl 15):5594.
 75. Konstantinopoulos P.A., Luo W., Liu J.F. et al. Phase II study of avelumab in patients with mismatch repair deficient and mismatch repair proficient recurrent/persistent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2786–94. DOI: 10.1200/JCO.19.01021.
 76. Antill Y., Kok P.S., Stockler M. et al. Updated results of activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status: the phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 9):IX192.
 77. Oaknin A., Tinker A.V., Gilbert L. et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:1766–72.
 78. Clinical trials for 2018-001072-37. Available at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001072-37>.
 79. Antill Y.C., Kok P.-S., Robledo K.P. et al. Activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status: The phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601). *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):5501.
 80. Arora S., Balasubramaniam S., Zhang W. et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab plus Lenvatinib for Endometrial Carcinoma, a Collaborative International Review under Project Orbis. *Clin Cancer Res* 2020;26(19):5062–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3979.
 81. Makker V., Colombo N., Herraiz A.C. et al. A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: Study 309/KEYNOTE-775. *SGO Annual Meeting* 2021.

Вклад авторов

К.Ю. Морхов, Ю.М. Крейнина: концепция обзора и план статьи, написание статьи;
И.А. Покатаев, В.М. Нечушкина: написание статьи.

Authors' contributions

K.Yu. Morkhov, Yu.M. Kreinina: review concept and article design, writing the article;
I.A. Pokataev, V.M. Nechushkina: writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Ю. Морхов / K.Yu. Morkhov: <https://orcid.org/0000-0001-7985-9050>
Ю.М. Крейнина / Yu.M. Kreinina: <https://orcid.org/0000-0002-7229-594X>
И.А. Покатаев / I.A. Pokataev: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
В.М. Нечушкина / V.M. Nechushkina: <https://orcid.org/0000-0002-1855-9692>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare 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: 27.12.2021. **Принята к публикации:** 24.02.2022.

Article submitted: 27.12.2021. **Accepted for publication:** 24.02.2022.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-97-102



Актуальные аспекты этиологии и профилактики рака шейки матки

М.Ю. Лещева, Е.Ф. Астапенко, Н.В. Габбасова*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;
Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10***Контакты:** Мария Юрьевна Лещева pantera7695@mail.ru

Рак шейки матки (РШМ) занимает 5-е место в структуре женской онкопатологии в России. Доля РШМ составляет 5,2 % среди всех онкологических заболеваний. В России в 2018 г. от РШМ умерли 6392 женщины. И смертность от этого заболевания ежегодно растет. За последние годы отмечается увеличение показателя смертности среди женщин в возрасте от 35 до 59 лет, т. е. в возрасте наибольшей социальной активности. Проблема этиологии, патогенеза и диагностики РШМ остается актуальной, несмотря на активное развитие медицинской науки. Основной причиной развития РШМ принято считать вирус папилломы человека онкогенных генотипов, однако даже активное внедрение вакцинации не приводит к снижению темпов прироста заболеваемости и смертности от РШМ. При этом известно, что факторами риска возникновения заболевания являются раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, отказ от барьерных методов контрацепции, курение, иммуносупрессия. В настоящее время до конца не изучен вопрос влияния инфекций, передаваемых половым путем, на возникновение РШМ. Мы задались вопросом, какие же этиологические факторы наиболее изучены и достоверно влияют на возникновение заболевания, какие меры профилактики могут в этом помочь. Мы предполагаем, что только комплексный подход (изменение образа жизни, вакцинация, профилактические медицинские осмотры) может помочь победить РШМ. В статье рассматриваются ключевые причины возникновения заболевания, история изучения этиологии РШМ, состояние проблемы в настоящее время.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вакцинация, репродуктивная система

Для цитирования: Лещева М.Ю., Астапенко Е.Ф., Габбасова Н.В. Актуальные аспекты этиологии и профилактики рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):97–102. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-97-102.

Topical aspects of etiology and prevention of cervical cancer

M. Yu. Leshcheva, E. F. Astapenko, N. V. Gabbasova*Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Ministry of Health of Russia; 10 Studencheskaya St.,
Voronezh 394036, Russia***Contacts:** Mariya Yurievna Leshcheva pantera7695@mail.ru

Cervical cancer (CC) occupies the fifth place in the structure of female oncopathology in Russia. The share of CC is 5.2 % among all oncological diseases. In Russia, 6,392 women died of CC in 2018. And the mortality rate from this disease is growing every year. In recent years, there has been an increase in the mortality rate among women aged 35 to 59 years at the age of the greatest social activity. The problem of etiology, pathogenesis and diagnosis of the disease remains relevant, despite the active development of medical science. The main cause of CC is considered to be the human papillomavirus of oncogenic genotypes. At the same time, even the active introduction of vaccination does not lead to a decrease in the rate of increase in morbidity and mortality from CC. At the same time, it is known that risk factors for the occurrence of the disease are early onset of sexual activity, frequent change of sexual partners, rejection of barrier methods of contraception, smoking, immunosuppression. Currently, the issue of the influence of sexually transmitted infections on the occurrence of CC has not been fully studied. We wondered what etiological factors have been most studied and reliably influence the occurrence of the disease, what preventive measures can help in this. We assume that only an integrated approach (lifestyle changes, vaccination, preventive medical examinations) can help defeat CC. The article discusses the key causes of the disease, the history of the study of the etiology of CC, the current state of the problem.

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, herpes simplex virus, cytomegalovirus, vaccination, reproductive system

For citation: Leshcheva M.Yu., Astapenko E.F., Gabbasova N.V. Topical aspects of etiology and prevention of cervical cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(1):97–102. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-97-102.

В настоящее время онкологические заболевания занимают 2-е место среди причин смертности, в том числе среди людей трудоспособного возраста, нанося огромный социально-экономический ущерб. Лидирующие позиции в онкопатологии занимают заболевания женской репродуктивной системы. Первое место уже многие годы занимает рак молочной железы, а рак шейки матки (РШМ) входит в десятку наиболее распространенных онкологических патологий.

Цель настоящей работы — проведение анализа опубликованных научных работ, посвященных этиологии РШМ, главным образом, роли вирусных инфекций в развитии онкопатологии, а также перспективам иммунопрофилактики.

Проведен поиск и анализ опубликованных англо- и русскоязычных статей в базах данных MedLine, PubMed и eLibrary, посвященных этиологическим аспектам РШМ и методам профилактики.

Первые упоминания о РШМ относятся еще к Древней Греции. В дальнейшем активное изучение данной патологии относится к более позднему периоду, а именно к XIX веку. Ученые выдвинули гипотезу о том, что существует некий этиологический фактор микробной природы, вызывающий РШМ у женщин, живущих половой жизнью, в отличие от девственниц и монахинь. В конце XIX века Пейн (1891) сообщил о заразном росте обычных бородавок, подтвержденном экспериментами итальянского ученого Чуффо (1907); в течение 1920-х годов была подтверждена инфекционная природа остроконечных кондилом. Электронно-микроскопическая демонстрация вирусных частиц была проведена в 1949 г. (Strauss et al., 1949) [1].

Narald zur Hausen в своих трудах постулировал тот факт, что развитие РШМ непосредственно связано с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1]. Он предположил, что опухолевые клетки, содержащие онкогенный вирус, должны в своем геноме иметь вирусную ДНК. Попытки гибридизации *in situ* молекул ДНК вируса простого герпеса (ВПГ) не принесли результатов, в тканевых образцах тканей пациенток с РШМ ВПГ не был обнаружен. Тогда ученый высказал предположение о том, что РШМ связан не с вирусом герпеса, а с вирусом папилломы. В 1974 г. были опубликованы первые данные об эксперименте по гибридизации культуры клеток опухолевой ткани шейки матки с ВПЧ, однако вирус не был обнаружен. Тогда этот факт был объяснен тем, что, вероятно, вирус имеет несколько типов. В 1977 г. ученому удалось обнаружить в клеточ-

ном биоптате РШМ ДНК ВПЧ 6-го типа, а в 1983 г. — ВПЧ 16-го типа. Позже он выделил ДНК ВПЧ-16 и ВПЧ-18 у пациенток, больных РШМ [2, 3]. Примерно за 45 лет изучения ВПЧ была установлена связь возникновения предраковых изменений РШМ с наличием ВПЧ, преимущественно 16-го и 18-го типов, остальные типы встречались реже. В 1996 г. Всемирной организацией здравоохранения был выпущен бюллетень, где был постулирован факт связи ВПЧ с развитием РШМ [4]. В 2008 г. Harald zur Hausen был удостоен Нобелевской премии за свою новаторскую работу по ВПЧ.

Однако остаются вопросы для дискуссии: время инфицирования женщины — до полового дебюта или после, существуют ли иные этиологические факторы РШМ. В 1973 г. N.A. Mogaйи был описан случай РШМ у женщины 58 лет, являвшейся девственницей [5]. В 2015 г. была опубликована статья о случае наблюдения за пациенткой 36 лет, не имевшей сексуальных контактов в своей жизни: тест на ВПЧ у нее был отрицательным, однако была выявлена агрессивная аденокарцинома, повлекшая за собой гибель женщины спустя 2 мес паллиативной химиотерапии [6], что позволяет предположить наличие иных этиологических факторов в развитии неопластического процесса шейки матки.

Многочисленными исследованиями доказано широкое распространение ВПЧ-инфекции среди населения в целом, но установлено, что вирус не обнаруживается у каждой пациентки с РШМ, а также инфицирование ВПЧ не всегда приводит к формированию рака. Так, исследование в Египте свидетельствует о распространенности ВПЧ в предраковых и злокачественных поражениях шейки матки у женщин в 39,5 и 33,3 % случаев соответственно. Авторы делают вывод, что ВПЧ не является основной причиной предраковых и злокачественных поражений шейки матки женщин в регионах Египта, что ставит под сомнение целесообразность вакцинации женщин в этом регионе [7].

Существует большое количество исследований, в которых утверждается, что ВПЧ является ведущим этиологическим фактором развития РШМ, но мало кто утверждает, что его одного достаточно, чтобы индуцировать развитие онкологического процесса. Так, в публикации 2016 г. имеются данные о том, что среди пациенток, инфицированных *Chlamydia trachomatis*, увеличивается риск развития РШМ [8]. Опубликованные в 2011 г. данные метаанализа свидетельствуют о непосредственной связи бактериального вагиноза,

патологии шейки матки и прогрессирования ВПЧ-инфекции [9].

За последние 2 десятилетия были собраны данные о роли вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) в развитии РШМ. Данные представлены в метаанализе 2017 г. Распространенность ВЭБ была выше у пациенток с РШМ (43,63 %), чем у здоровых женщин (19,0 %) или же пациенток с дисплазией легкой степени (CIN1) (27,34 %), дисплазией средней/тяжелой степеней (CIN2/CIN3) (34,67 %). Аналогичная картина имела место при коинфекции ВЭБ и ВПЧ. РШМ наблюдался в 4 раза чаще среди женщин с ВЭБ-инфекцией (отношение шансов 4,01; 95 % доверительный интервал 1,87–8,58; $p < 0,001$) [10].

С конца 1960-х годов вирус простого герпеса типа 2 (ВПГ-2) считался основной причиной инвазивной карциномы шейки матки, но идентификация ДНК ВПЧ при РШМ способствовала пересмотру этой парадигмы в начале 1980-х годов. Так, исследование 1981 г. выявило высокую частоту встречаемости инфекции ВПГ-2 у женщин с РШМ. Результаты исследования показывали, что как многие пациентки с раком, так и пациентки контрольных групп были инфицированы ВПГ-1. Анализ подтвердил эти результаты и показал, что в сыворотке крови 85 % женщин с РШМ и 100 % женщин контрольной группы содержатся антитела, специфичные для ВПГ-1 [11]. В масштабном когортном исследовании 2002 г. отмечается отсутствие достоверной связи между инфицированием женщины ВПГ-2 и избыточным риском последующего развития РШМ [12]. Дискуссии по поводу роли ВПГ в онкогенезе продолжаются. При этом стоит учитывать, что ВПГ является системным вирусом, проявляющим тропность ко многим органам и тканям. Это затрудняет возможность элиминации ВПЧ на фоне коинфекции с ВПГ.

С начала 1960-х годов изучался и цитомегаловирус (ЦМВ) как вероятный триггер РШМ. Несмотря на несколько десятилетий исследований и описание ДНК ЦМВ в биоптатах шейки матки, существовало сомнение о роли ЦМВ в развитии патологии шейки матки. В систематическом обзоре 2013 г. были проанализированы опубликованные исследования за период с 1980 по 2011 г. Анализ показал, что во всем мире частота выявления ЦМВ составляла 18,9 % во всех образцах шейки матки и 36,5 % у женщин с обнаруженным ВПЧ. ЦМВ-инфекция присутствовала при всех типах поражений: в 17,4 % случаев при цервиците, в 28,0 % — при низкой степени дисплазии (LSIL), в 19,7 % — при тяжелой степени дисплазии (HSIL) и в 44,4 % случаев при преинвазивном раке (CIS). Общая частота ЦМВ-инфекции варьировала от 1,58 до 61,0 % с увеличением заболеваемости в менее развитых странах. Сочетание ЦМВ и ВПЧ значительно увеличивало риск развития РШМ и дисплазии шейки матки (CIN) [13].

Интерес представляют исследования о распространенности ВПЧ в парах. Так, в работе А.Т. Abalos и соавт. (2012) ВПЧ был выявлен среди мужчин в 75,9 % случаев, а среди женщин — в 86,2 %, при этом 11 мужчин и 10 женщин были инфицированы несколькими типами ВПЧ. По крайней мере частичное специфическое соответствие было обнаружено у 66 % пар. Сорок пять пар имели абсолютное соответствие. В 11 (37,9 %) парах наблюдалось полное несоответствие [14].

В исследовании о распространенности конкордантности ВПЧ в гетеросексуальных парах у 31 из 88 обследованных пар соответствие не было выявлено, в 8 парах ВПЧ был обнаружен у мужчины, но отсутствовал у женщины, а в 17 парах наоборот [15].

Главным отличием ВПЧ-инфекции является эпителиотропность вируса: выработка антител наблюдается не у всех инфицированных, вирус невозможно обнаружить в крови. При папилломавирусной инфекции вырабатывается низкий уровень антител, которые не способны создать надежный и длительный иммунитет. Адаптивные иммунные ответы на инфекции ВПЧ включают гуморальные (В-клетки) ответы, специфичные для вирусных структурных (L-белков) или неструктурных (Е-белковых) антигенов. Основной структурный белок L1 HPV собирается в частицы или капсиды, неотличимые от нативных вирионов. Несмотря на то, что папилломавирусные капсиды являются довольно иммуногенными при инъекции животным, естественный ответ на L1 крайне слаб, что, вероятно, связано с экспрессией белка в плоском эпителии. ВПЧ является единственным вирусом, не проникающим в кровеносное русло, вследствие этого не происходит воспалительной реакции на инфекционный процесс. При заболевании человеком ВПЧ одним штаммом в дальнейшем снижается риск заражения этим же штаммом вируса, но при этом не формируется защита от другого [16].

Существует значительная вариативность времени ответа иммунной системы в отношении инфекции ВПЧ. Тем не менее сывороточные IgG-антитела, которые имеют нейтрализующий потенциал, развиваются в ответ на инфекцию более чем у 50 % женщин [17]. Антитела формируются крайне медленно (от 6 до 12 мес), а пиковые титры крайне малы, однако антитела могут сохраняться в течение десятилетий, если поражения, связанные с ВПЧ, переходят в хроническую форму. Секреторные IgA-антитела также могут быть обнаружены в цервикальных выделениях у ВПЧ-положительных женщин.

С момента открытия ВПЧ велась активная работа по созданию вакцины от этой инфекции. В июне 2006 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США лицензировало первую вакцину для профилактики РШМ и других заболеваний у женщин. Эта четырехвалентная вакцина защищает от ВПЧ-6, ВПЧ-11,

ВПЧ-16 и ВПЧ-18, которые отвечают за 70 % случаев РШМ и 90 % случаев генитальных бородавок [18].

Принимая во внимание, что средний возраст выявления РШМ в США составляет 48 лет, можно предположить, что статистически достоверные результаты появятся лишь через 20–30 лет. И сделать это объективно можно, лишь сравнив частоту заболеваемости РШМ и смертности среди привитых и непривитых спустя 20–30 лет после начала вакцинации.

Существуют 2 профилактические вакцины против ВПЧ (Cervarix и Gardasil). Их основой является капсидный белок L1. Открытая рамка считывания HPV L1 преобразует белок 55 кДа, который эффективно сам собирается в вирусные капсулы и пустые капсиды при экспрессии в эукариотических клетках [19]. При производстве вакцины против папилломавируса VLP ген *L1* клонируют и амплифицируют с использованием праймеров, специфичных для этого гена [19]. Папиллома-вирусы не могут выращиваться в больших количествах в культуре *in vitro*, но имеют способность генерировать частицы вируса ВПЧ путем синтеза и самосборки *in vitro* основного белка капсида вируса L1, что позволяет создавать потенциально эффективную вакцину. Современные вакцины обладают доказанной иммуногенностью и хорошим профилем безопасности [20]. Опубликованные данные основных испытаний и предварительных отчетов свидетельствуют о возможности вакцин защищать от прогрессирования ВПЧ-инфекции. На сегодняшний день подтверждено клинически, что эффективность квадριвалентной вакцины сохраняется по меньшей мере 10 лет [4].

В России зарегистрированы обе вакцины от ВПЧ. Cervarix представляет собой двухвалентную вакцину, произведенную GlaxoSmithKline, которая включает 2 типа ВПЧ (ВПЧ-16, ВПЧ-18), ответственных за 70 % случаев РШМ. Gardasil, изготовленный фирмой Merck, представляет собой четырехвалентную вакцину, которая дополнительно включает ВПЧ-6 и ВПЧ-11, вызывающие развитие генитальных бородавок [21, 22].

Первые результаты по вакцинации от ВПЧ были получены и оценены в Германии, США, Австралии и ряде других европейских стран. По итогам вакцинации, проведенной в Австралии в 2007–2009 гг., наблюдалось снижение частоты возникновения предраковых состояний шейки матки среди женщин в возрасте до 18 лет. При введении четырехвалентной вакцины заболеваемость от РШМ за период 2007–2011 гг. снизилась в среднем на 75 % [23]. Также оценивались показатели заболеваемости аногенитальными кондиломами для периода после вакцинации по сравнению с периодом до вакцинации. Было установлено достоверное снижение заболеваемости среди 14–24-летних девушек и юношей, что соответствует заявленному действию квадριвалентной вакцины. Максимальное снижение заболеваемости до 60 % наблюдалось

у 16–20-летних девушек и несколько менее выраженное – до 50 % – у 16- и 18-летних юношей. Снижение заболеваемости произошло у обоих полов на ранних этапах после вакцинации и привело к снижению уровня заболеваемости в 2009–2010 гг. [23].

На протяжении последних 12 лет, когда проводилась вакцинация девушек от ВПЧ, ученые отметили снижение примерно на 48 % доли предраковых поражений шейки матки. По последним данным, можно сказать, что Австралия является первой страной в мире, которой удалось практически предотвращать РШМ [24].

Имеются данные о результатах исследования в Японии 2425 пациенток, прошедших скрининг РШМ в период с января 2014 г. по октябрь 2016 г., в котором сравнивалась распространенность цитологических изменений шейки матки среди женщин в возрасте 20–24 лет, прошедших и не прошедших вакцинацию от ВПЧ. Частота атипичных плоскоклеточных клеток неопределенного значения (ASC-US) составляла 0,422 % (1/413) среди вакцинированных женщин и 2,04 % (41/2012) среди женщин без вакцинации [25].

В нашей стране в настоящее время существует более 50 программ вакцинации от РШМ. Наиболее масштабные проводятся в Москве, Санкт-Петербурге, Смоленске, Свердловске, однако вакцинация от РШМ не включена в Национальный календарь обязательных прививок населению [26–29]. В настоящее время имеются данные о разработке девятивалентной вакцины, которая проходит клинические испытания. Она будет защищать от РШМ, рака вульвы, влагалища [30, 31].

Американское онкологическое общество (ACS) в начале 2020 г. представило рекомендации Консультативного комитета по практике иммунизации по вакцинации против ВПЧ. ACS рекомендует плановую вакцинацию против ВПЧ в возрасте от 9 до 12 лет для достижения более высоких показателей своевременной вакцинации, что приведет к увеличению числа предотвращенных случаев рака. Рекомендуется проведение вакцинации против ВПЧ девочкам в возрасте 9 или 10 лет. Повторная вакцинация против ВПЧ рекомендуется всем лицам в возрасте до 26 лет, которые не вакцинированы должным образом. По данным ACS, достичь наилучших показателей по снижению заболеваемости РШМ можно с помощью начала вакцинации против ВПЧ в возрасте 9 лет, а не 11–12 лет, как считалось ранее. Рискнем предположить, что одной из причин для начала более ранней вакцинации служит существенное снижение возраста начала половой жизни, при этом отмечается увеличение количества половых партнеров [32]. Последующая вакцинация против ВПЧ не рекомендуется взрослым старше 26 лет, поскольку было отмечено, что в возрасте от 27 до 45 лет вакцина обладает низкой эффективностью [33].

Замечательный советский ученый Лев Александрович Зильбер опубликовал большое количество работ,

посвященных главной теории своей жизни — вирусной теории возникновения рака. Основная идея теории Зильбера такова: вирусы являются не только возбудителями инфекционных заболеваний, но и индукторами онкологического процесса. Согласно результатам современных эпидемиологических исследований, онкологическая заболеваемость ассоциирована не только с инфекцией, но и с табакокурением, алкоголизмом, гиподинамией и ожирением [34]. Такие поведенческие факторы — курение, наличие в анамнезе перенесенных инфекций половых путей, большое количество абортов, раннее начало половой жизни, воспалительные заболевания органов малого таза, как верхних отделов, так и нижних, беспорядочная половая жизнь с частой сменой половых партнеров, сексуальное поведение партнера — играют важную роль в возникновении и самой ВПЧ-инфекции [35].

В настоящее время РШМ занимает 4-е место в мире среди наиболее распространенных онкологических

заболеваний среди женщин [36]. Еще в 2012 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, РШМ занимал 7-е место. РШМ занимает 5-е место в структуре женской онкопатологии в России. Доля РШМ составляет 5,2 % среди всех онкологических заболеваний. В России в 2018 г. от РШМ умерли 6392 женщины [37], и смертность от этого заболевания ежегодно растет. Возникает вопрос, отчего, если в мире постулируется тезис о вакцинации как о единственном способе полной победы над РШМ, по факту мы наблюдаем рост заболеваемости РШМ в мире.

Таким образом, полученные данные клинических исследований и опыт во всем мире показывают, что вакцинация от ВПЧ является лишь одним из способов защиты от РШМ. Вакцинация против отдельных инфекций не является гарантией профилактики онкопатологии, поскольку инфекционных триггеров значительно больше, чем вакцин. Вакцинация может быть использована лишь в комплексе профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Harald zur Hausen. Papillomaviruses in the causation of human cancers — a brief historical account. *Virology* 2009;384(2):260–5. DOI: 10.1016/j.virol.2008.11.046.
- Harald zur Hausen. Human papillomavirus & cervical cancer. *Indian J Med Res* 2009;130(3):209.
- Harald zur Hausen. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 1991;184(1):9–13. DOI: 10.1016/0042-6822(91)90816-t.
- Всемирная организация здравоохранения. Рак шейки матки. Доступно по: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer). [World Health Organization. Cervical cancer. Available from: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer). (In Russ.)].
- Mogaji N.A. A case of carcinoma of cervix in a virgin. *Int J Gynecol Obstet* 1973;11:122–5.
- Gonzalez-Ballano I., Aragón-Sanz M.A., Guardia-Dodorico L., Pérez-Ezquerro B.R. Cervix adenocarcinoma in a virgin patient with negative human papillomavirus. *Ginecol Obstet Mex* 2015;83(4):240–6.
- Thabet M., Hemida R., Hasan M. et al. Human papillomavirus (HPV) is not the main cause of preinvasive and invasive cervical cancer among patients in Delta Region, Egypt. *J Exp Ther Oncol* 2014;10(4):247–53.
- Kero K., Rautava J., Syrjänen K. et al. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(11):2215–9. DOI: 10.1007/s10096-017-3048-y.
- Gillet E., Meys J.F., Verstraeten H. et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011;11:10. DOI: 10.1186/1471-2334-11-10.
- De Lima M.A.P., Neto P.J.N., Lima L.P.M. et al. Association between Epstein-Barr virus (EBV) and cervical carcinoma: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.10.005.
- World Cancer Report 2014. Ed. by B.W. Stewart and C.P. Wild. International Agency for Research on Cancer, 2014. 630 p.
- Broccolo F., Cassina G., Chiari S. et al. Frequency and clinical significance of human beta-herpesviruses in cervical samples from Italian women. *J Med Virol* 2008;80:147–53. DOI:10.1002/jmv.21054.
- Marinho-Dias J., Sousa H. Cytomegalovirus infection and cervical cancer: from past doubts to present questions. *Acta Med Port* 2013;26(2):154–60.
- Wissing M.D. Human papillomavirus viral load and transmission in young, recently formed heterosexual couples. *J Infect Dis* 2019;30:220(7):1152–61. DOI: 10.1093/infdis/jiz238.
- Abalos A.T., Harris R.B., Nyitray A.G. et al. Human papillomavirus type distribution among heterosexual couples. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16(1):10–5.
- Human papillomavirus vaccines. WHO Position Paper 2017;19:241–68.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сухих Г.Т. и др. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии* 2017;2(16):107–17. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Sukhikh G.T. et al. Vaccination against HPV-related diseases: stance of evidence-based medicine. Literature review. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Problems in Current Pediatrics* 2017;2(16):107–17. (In Russ.)].
- Прилепская В.Н., Зардиашвили М.Д., Хлебкова Ю.С., Некрасова М.Е. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки. *Медицинский совет* 2016;(12):120–5. [Prilepskaya V.N., Zardiashevili M.D., Khlebikova Yu.S., Nekrasova M.E. Vaccination against HPV-associated diseases and cervical cancer. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2016;(12):120–5. (In Russ.)].
- Bergot A.-S. New approaches to immunotherapy for HPV associated cancers. *Cancers* 2011;3(3):3461–95. DOI: 10.3390/Cancers3033461.
- Zhou J., Sun X.Y., Stenzel D.J., Frazer I.H. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991;185:251–7. DOI: 10.1016/0042-6822(91)90772-4.
- Зароченцева Н.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г. и др. Вакцинация против ВПЧ: теоретические аспекты и практические результаты профилактики рака шейки матки. *Эпидемиология и вак-*

- цинопрофилактика 2019;19(6):98–108. [Zarochentseva N.V., Trushina O.I., Novikova E.G. et al. HPV vaccination: theoretical aspects and practical results of cervical cancer prevention. Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccination 2019;19(6):98–108. (In Russ.)].
22. Дьяков И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадριвалентной вакцины. Медицинский совет 2016;(19):103–08. [Dyakov I.A. Cost effectiveness of a quadrivalent vaccine Meditsinskiy sovet = Medical Council 2016;(19):103–08. (In Russ.)].
 23. Kjaer S.K., Nygård M., Dillner J. et al. 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries. Clin Infect Dis 2017;10:1093. DOI: 10.1093/cid/cix797.
 24. Crowe E., Pandeya N., Brotherton J.M. et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. BMJ 2014;348:1458. DOI: 10.1136/bmj.g1458.
 25. Tanaka H., Shirasawa H., Shimizu D. et al. Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the development of uterine cervical lesions in young Japanese women. J Obstet Gynaecol Res 2017;43(10):1597–601. DOI: 10.1111/jog.13419.
 26. Минкина Г.Н. Достижения и перспективы вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции и ассоциированных заболеваний. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика 2020;19(2):110–8. [Minkina G.N. Achievements and prospects of vaccination against human papillomavirus and associated diseases. Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccination 2020;19(2):110–8. (In Russ.)].
 27. Намазова-Баранова Л.С., Чемакина Д.С., Вишнёва Е.А. и др. Обзор вакцинации против папилломавирусной инфекции в мире. Педиатрическая фармакология 2018;15(1):80–5. [Namazova-Baranova L.S., Chemakina D.S., Vishneva E.A. et al. Overview of vaccination against human papillomavirus infection worldwide. Peditricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology 2018;15(1):80–5. (In Russ.)].
 28. Arbyn M., Xu L., Simoons C., Martin-Hirsch P.P.L. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochr Database Sys Rev 2018;5:CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.
 29. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека. Руководство Минздрава РФ, 2017 г. [Vaccination against HPV-induced disease. Guideline of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. (In Russ.)].
 30. Прилепская В.Н., Аполихина И.А., Назарова Н.М., Малышкина Д.А. Скрининг рака шейки матки. Акушерство и гинекология 2020;S9:4–6. [Prilepskaya V.N., Apolikhina I.A., Nazarova N.M., Malysheva D.A. Cervical cancer screening. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology 2020;S9:4–6. (In Russ.)].
 31. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Кешчан Л.В. Вакцинация против папилломавирусной инфекции и рака шейки матки: современные представления. Доктор.ру 2016;7(124):21–6. [Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M., Keshchyan L.V. Vaccination against human papillomavirus and cervical cancer: current concepts. Doktor.ru = Doctor.ru 2016;7(124):21–6. (In Russ.)].
 32. Saslow D., Andrews K., Manassaram Baptiste D. et al. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. Cancer J Clinicians 2020;70(4):274–80. DOI: 10.3322/caac.21616.
 33. Meites E., Szilagyi P.G., Chesson H.W. et al. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019;68:698–702. DOI: 10.15585/mmwr.mm6832a3.
 34. Каприн А.Д., Чиссов В.И., Александрова Л.М., Старинский В.В. Ассоциация поведенческих факторов риска с развитием злокачественных новообразований. Профилактическая медицина 2021;24(2):109–17. [Kaprin A.D., Chissov V.I., Aleksandrova L.M., Starinskiy V.V. Behavioral risk factors for cancer. Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine 2021;24(2):109–17. (In Russ.)].
 35. Hammer A., Rositch A., Qeadan F. et al. Age-specific prevalence of HPV16/18 genotypes in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 2016;138(12):2795–803. DOI: 10.1002/ijc.29959.
 36. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2017 global survey. Geneva: World Health Organization, 2018.
 37. Клинические рекомендации Министрства здравоохранения Российской Федерации. Рак шейки матки. 2020 г. [Clinical guideline of the Ministry of Health of the Russian Federation. Cervical cancer. 2020. (In Russ.)].

Вклад авторов

М.Ю. Лещева, Е.Ф. Астапенко: концепция и дизайн исследования, сбор материала и написание статьи; Н.В. Габбасова: концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование статьи.

Authors' contributions

M.Yu. Leshcheva, E.F. Astapenko: research concept and design, data collecting and article writing; N.V. Gabbasova: research concept and design, data collecting and article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Лещева / M.Yu. Leshcheva: <https://orcid.org/0000-0002-9696-3893>
 Е.Ф. Астапенко / E.F. Astapenko: <https://orcid.org/0000-0002-6120-183X>
 Н.В. Габбасова / N.V. Gabbasova: <https://orcid.org/0000-0001-5042-3739>

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: 19.01.2022. Принята к публикации: 18.03.2022.

Article submitted: 19.01.2022. Accepted for publication: 18.03.2022.

Клинический опыт расширения возможностей терапии больных раком тела матки при прогрессировании

А.Г. Кедрова^{1, 2}, С.Э. Красильников³, А.И. Беришвили^{1, 2}, Е.А. Звездкина^{4, 5}

¹Отделение 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;

²кафедра акушерства и гинекологии Академии последипломного образования ФНКЦ ФМБА России; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

³Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

⁴ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 2;

⁵отделение амбулаторной хирургии ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России»; Россия, 121165 Москва, ул. Студенческая, 40

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

Прирост заболеваемости раком тела матки в России за 10 лет составил 28,8 %. Такая тенденция частично отражает рост распространенности избыточной массы тела и старение женского населения. Несмотря на то, что рак тела матки в 84 % случаев диагностируется при ограничении процесса телом матки, актуальность поиска новых схем лечения для больных с прогрессированием опухоли обусловлена неудовлетворительными результатами химиотерапии и высокой смертностью при III–IV стадиях болезни.

Цель работы – представить собственный взгляд на возможности лекарственной схемы ленватиниб + пембролизумаб у больных распространенным или рецидивирующим раком эндометрия, учитывая международный и собственный опыт.

Международный опыт применения схемы ленватиниб + пембролизумаб в лечении распространенного рака эндометрия без высокой микросателлитной нестабильности или ошибок в системе репарации генов после прогрессирования на фоне предыдущей системной терапии показал ее эффективность (38,3 %), при этом длительность эффекта более 6 мес продемонстрирована в 69 % случаев. Мы приводим 2 клинических примера больных с прогрессированием рака тела матки, имевших полные клинические ремиссии при хорошей переносимости лечения.

Ключевые слова: рак тела матки, рецидивы рака эндометрия, прогрессирование рака эндометрия, ленватиниб, пембролизумаб, химиотерапия, иммунотерапия

Для цитирования: Кедрова А.Г., Красильников С.Э., Беришвили А.И., Звездкина Е.А. Клинический опыт расширения возможностей терапии больных раком тела матки при прогрессировании. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):103–110. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-103-110.

Expanding therapeutic opportunities for progressive uterine cancer: clinical experience

A.G. Kedrova^{1, 2}, S.E. Krasilnikov³, A.I. Berishvili^{1, 2}, E.A. Zvezdkina^{4, 5}

¹Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

³Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin. National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

⁴L.I. Sverzhovsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Moscow Healthcare Department; 18A build. 2 Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

⁵Department of Outpatient Surgery, O.K. Skobelkin State Research Center for Laser Medicine, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 40 Studencheskaya St., Moscow 121165, Russia

Contacts: Anna Genrikhovna Kedrova kedrova.anna@gmail.com

The incidence of uterine cancer in Russia increased by 28.8 % over the last 10 years. This trend is partly associated with an increasing prevalence of overweight and aging of the female population. Despite the fact that uterine cancer is limited to the uterine body in 84 % of cases, searching for new treatment regimens for patients with progressive disease is still relevant because of their poor outcomes of chemotherapy and high mortality among patients with stage III–IV cancer.

The aim of this study was to present our own view on the effectiveness of lenvatinib + pembrolizumab in patients with advanced or recurrent endometrial cancer on the basis of international and own experience.

The international experience with lenvatinib + pembrolizumab for advanced endometrial cancer without high microsatellite instability or impairments of DNA repair mechanisms after disease progression following previous systemic therapy showed their efficacy (38.3 %), while the effect lasting more than 6 months was observed in 69 % of cases. We report two cases of progressive uterine cancer in patients who developed complete clinical remission and demonstrated good tolerability of the therapy.

Key words: uterine cancer, recurrent endometrial cancer, endometrial cancer progression, lenvatinib, pembrolizumab, chemotherapy, immunotherapy

For citation: Kedrova A.G., Krasilnikov S.E., Berishvili A.I., Zvezdkina E.A. Expanding therapeutic opportunities for progressive uterine cancer: clinical experience. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(1):103–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-103-110.

Рак эндометрия остается наиболее распространенным онкогинекологическим заболеванием в России, в 2019 г. было зарегистрировано 26 440 больных [1]. При этом 84 % пациенток диагностируются на I–II стадиях с хорошей 5-летней выживаемостью — до 92 % [1, 2]. Для 16 % больных, которые изначально имеют отдаленные метастазы, прогноз крайне неблагоприятный, так как эффективность химиотерапии у них невысока. Прогресс в терапии рака тела матки (РТМ) отразился в клинических рекомендациях 2020 г. и привел к большему учету молекулярных механизмов опухоли, лучшему пониманию генетических основ ее гетерогенности, более точному описанию групп риска и персонализированному выбору лучевого и лекарственного лечения. Несмотря на расширенные возможности терапии, 85 % пациенток с метастатической стадией имеют плохой прогноз и высокую смертность, что отражает диспропорцию между стандартной химиотерапией и пока ограниченной доступностью иммунотерапии. Изменение прогноза жизни больных РТМ сегодня является медицинской задачей, и в ней есть объективные положительные сдвиги. Появление иммунотерапии как нового эффективного подхода к лечению солидных опухолей разных локализаций значительно повлияло на лечение пациенток с прогрессированием рака эндометрия ввиду хорошего клинического ответа. Однако ее применение в монотерапии ограничено опухолями с наличием микросателлитной нестабильности (high level microsatellite instability, MSI-H) или ошибок в системе репарации генов [3]. Такие опухоли встречаются примерно у 30 % пациенток с РТМ и только у 16 % больных при рецидивах или метастазах

[4]. Поэтому в случаях, когда нужно лечить пациентку с опухолью, имеющей стабильные маркеры репарации MSI–L или MSS, применяются ингибиторы ангиогенеза, блокаторы VEGFR-сигнального пути. При их эффективности они имеют уникальный спектр нежелательных явлений (НЯ), принципиально отличающихся от токсичности химиотерапевтических режимов [5].

Идея усилить эффекты пембролизумаба химиотерапией или препаратами с антиангиогенной активностью оправдала себя при лечении многих опухолей. Исследование 111/KEYNOTE-146 оценивало терапию комбинацией леватиниба и пембролизумаба в когорте пациенток с раком эндометрия в рекомендованной дозе 20 мг леватиниба перорально и 200 мг пембролизумаба внутривенно 200 мг каждые 3 нед [6]. Результаты этого исследования были решающими при регистрации комбинации леватиниба и пембролизумаба в России в лечении распространенного рака эндометрия без MSI-H или ошибок в системе репарации генов после прогрессирования на фоне предыдущей системной терапии. В такой когорте пациенток частота объективного ответа составила 38,3 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 29–49), причем 69 % имели продолжительность ответа более 6 мес. Медиана времени без прогрессирования составила 5,4 мес (95 % ДИ 4,4–7,6), а медиана общей выживаемости — 16,4 мес (95 % ДИ 13,5–25,9) [7]. При оценке качества жизни у пациенток, принимавших участие в исследовании 309/KEYNOTE-775 (терапия рака эндометрия леватинибом и пембролизумабом, III фаза), было показано, что при наблюдении на протяжении 12 нед оценки по шкале Global Health Score в группе пациенток,

получавших ленватиниб и пембролизумаб, и в группе женщин, получавших терапию по выбору врача (доксорубицин или паклитаксел), были сопоставимы: $-5,97$ (95 % ДИ $-8,36-(-3,58)$) против $-6,98$ (95 % ДИ $-9,63-(-4,33)$). Качество жизни пациенток в обеих группах было оценено как равное [8]. Эти данные подкрепляют представление о терапии ленватинибом и пембролизумабом как об эффективной опции лечения с благоприятным и контролируемым профилем терапии.

Приводим 2 клинических примера больных с прогрессированием РТМ, имевших полные клинические ремиссии при хорошей переносимости лечения.

Клинический случай 1

Пациентка Г., 55 лет, обратилась в отделение онкологии ФНЦ ФМБА России с жалобами на увеличение живота в объеме, затруднение дыхания и снижение мобильности (функциональный статус ECOG 3–4), а также кровянистые выделения из половых путей на фоне менопаузы, длящейся 6 лет. Беременностей 5: роды – 1, аборты – 4. Рост 155 см, масса тела 109 кг. Индекс массы тела – $45,4 \text{ кг/м}^2$. Самостоятельно больная передвигаться не могла из-за огромного объема опухоли (рис. 1).



Рис. 1. Компьютерная томография брюшной полости с контрастным усилением. Пациентка Г., 55 лет. Первичная гигантская опухоль серозного рака тела матки

Fig. 1. Contrast-enhanced computed tomography image of the abdominal cavity. Patient G., 55 years old. Primary giant serous tumor of the uterine

При осмотре и бимануальном исследовании: живот резко увеличен в размерах за счет гигантского новообразования, заполняющего всю брюшную полость и умеренно смещаемого при пальпации. В области пупочного кольца определялся гистологически подтвержденный метастаз размером до 5–6 см. При осмотре в зеркалах: влагалище емкое, своды укорочены за счет нависания новообразования брюшной полости. Шейка матки бочкообразной формы, до 10 см в диаметре, пальпаторно не смещаемая. Весь малый таз и всю брюшную полость занимает гигантское новообразование ($40 \times 65 \text{ см}$), матка и придатки отдельно не определяются.

По данным компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением: в проекции шейки и тела матки определяется объемное очаговое новообразование, гипervasкулярное, с бугристым контуром, размерами $35,2 \times 26,4 \times 11,4 \text{ см}$. Цервикальный канал, М-эхо, полость матки не дифференцируются. Яичники не визуализируются, в их проекции определяется новообразование кистозно-солидной структуры с множественными перегородками и отчетливой васкуляризацией по перегородкам, заполняющее всю брюшную полость. Асцит, преимущественно в верхних отделах брюшной полости. Большой сальник утолщен, изменен в виде множественных гипохогенных мелкозернистых образований, максимальный размер узлов – $7,5 \times 6,4 \text{ см}$. Увеличенные лимфатические узлы: парааортально – до 17 мм, по ходу общих подвздошных сосудов слева – $40 \times 51 \text{ мм}$, справа – $28 \times 31 \text{ мм}$. Определяется пупочная грыжа до 13,0 см в диаметре, в грыжевом мешке визуализируется измененный большой сальник, свободная жидкость. Заключение: объемное новообразование малого таза, брюшной полости. Асцит. Поражение забрюшинных лимфатических узлов и большого сальника. Пупочная грыжа. Уровень СА-125 – 725 МЕд/мл.

Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастным усилением: в обеих легких множественные округлые тени 3–13 мм, накапливающие контрастный препарат (метастазы). В биопсийном материале из полости матки – злокачественная опухоль, требующая дифференциальной диагностики между карциносаркомой матки и недифференцированным раком. При гастроскопии: рефлюкс-эзофагит, поверхностный гастрит. При колоноскопии: хронический геморрой, стадия ремиссии.

С учетом функционального статуса пациентки ECOG 3–4 под руководством реаниматологов были проведены подготовка больной к операции, корректирующая симптоматическая терапия, нормализующая электролитные нарушения. С целью остановки маточного кровотечения и снижения риска интраоперационной кровопотери за неделю до основного хирургического этапа пациентке выполнена химиоэмболизация обеих маточных и яичниковых артерий с помощью микроэмболов Con-tour 355–500 и лекарственно насыщаемых микросфер

HeraSphere 50 (насыщенных 100 мг ириноксана) соответственно. Маточное кровотечение остановлено, уровень гемоглобина скорректирован до 117 г/л. Через 10 дней от момента поступления в клинику пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме максимально возможной циторедукции — надвлагалищной ампутации матки с придатками, резекции большого сальника, удаления пупочной грыжи с пластикой сетчатым имплантом и иссечением избыточного кожного лоскута. С учетом огромного объема опухоли, частичного врастания опухоли из шейки матки в мочевого пузырь и клетчатку прямой кишки, параметрии было решено не расширять объем операции до экзентерации, а максимально убрать участки с распадом опухоли, крупные очаги в верхних отделах брюшной полости.

При микроскопическом исследовании: морфологические признаки соответствуют серозной карциноме эндометрия с субтотальным некрозом опухоли, инвазией миометрия с выходом на серозную оболочку, метастатическим поражением обоих яичников, большого сальника, передней брюшной стенки. При иммуногистохимическом исследовании: гиперэкспрессия p53, отрицательный статус опухоли по рецепторам эстрогенов и прогестерона, Ki-67 — 78 %, HER2/neu — 0. Опухоль микросателлитно-стабильна (microsatellite stable, MSS).

Послеоперационный период протекал гладко. Проведен консилиум с участием лучевого терапевта и химиотерапевта. Принято решение о проведении 6 курсов химиотерапии с оценкой эффекта и определением дальнейшей тактики. Больной проведено 6 курсов химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC4–5, с хорошим клиническим эффектом.

При контрольном обследовании после 6 курсов полихимиотерапии, включавшем позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ): в грудной клетке проявлений болезни нет, забрюшинные парааортальные и подвздошные лимфатические узлы максимальным размером до 5 мм, с низкой метаболической активностью, культя шейки матки 45 × 31 мм, без нарушения структурности. Уровень СА-125 в пределах референсных значений. Через 3,5 мес при контрольной ПЭТ/КТ выявлено прогрессирование заболевания: появилась метаболическая активность в забрюшинных лимфатических узлах (максимальный размер 23 × 17, 22 × 14, 12 × 17, 19 × 26 мм), определяются 2 новых очага в легких: 15 × 14 и 18 × 19 мм. Статус больной — ECOG 0. С учетом отрицательной динамики заболевания на онкоконсилиуме выбрана тактика лекарственного лечения по схеме: 20 мг/сут леватиноба перорально и 200 мг пембролизумаба внутривенно каждые 3 нед. Пациентка получила 3 курса терапии с контролем по данным ПЭТ/КТ: определяется незначительная метаболическая активность в забрюшинных лимфатических узлах (максимальный размер 5 × 7 мм (был 23 × 17 мм), 11 × 8 мм (был 22 × 14 мм)), 2 ранее опре-

деленных лимфатических узла не визуализируются, в легких очагов повышенной метаболической активности нет. Пациентка продолжает лекарственную терапию по прежней схеме (пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 нед + леватиноб 20 мг/сут), проведено еще 2 курса лечения (всего 5), контроль запланирован после 6 курса. Из НЯ наблюдались управляемая артериальная гипертензия (АГ) II степени тяжести (получает комбинированный препарат триплексам 10 мг + 2,5 мг + 10 мг), гипотиреоз II степени (получает эутирокс 100 мг/сут). В настоящий момент от хирургического лечения прошло 14 мес. Статус пациентки — ECOG 0, пациентка работает.

Клинический случай 2

Пациентка Н., 59 лет, индекс массы тела 36 кг/м², сахарный диабет 2-го типа. Считает себя больной с октября 2020 г., когда впервые появились кровянистые выделения из половых путей в постменопаузе. По месту жительства выполнено раздельное диагностическое выскабливание. Рентген грудной клетки: без патологии. По данным гистологического исследования материала раздельного диагностического выскабливания: эндометриоидная аденокарцинома (G₂).

18.12.2020 выполнены лапаротомия, нервосберегающая экстирпация матки с придатками и верхней третью влагалища + тазовая лимфаденэктомия.

Гистологическое заключение: эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой, низкой степени дифференцировки, G₂, с инвазией 2/3 толщины миометрия (максимальная глубина инвазии в области дна матки — 1,8 см при толщине эндометрия 2,0 см). Опухоль не распространяется на истмический отдел. В области шейки матки и придатков опухолевого роста не выявлено. При иммуногистохимическом исследовании: морфологические признаки соответствуют эндометриоидной карциноме эндометрия с плоскоклеточным компонентом: положительная экспрессия CK5, отрицательная экспрессия p53, положительный статус опухоли по рецепторам эстрогенов и прогестерона, Ki-67 — 34 %, HER2/neu — 0. Опухоль MSS.

В послеоперационном периоде проведена сочетанная лучевая терапия на область малого таза. Через 3 мес после лучевой терапии при контрольном обследовании выявлены метастазы в легких. Компьютерная томография грудной клетки с контрастным усилением: на серии полученных томограмм в верхней доле правого легкого определяются 4 единичных очага диаметром 6–10 мм, с четкими ровными контурами. Заключение: единичные очаги верхней доли правого легкого метастатического характера (рис. 2). Повышенная метаболическая активность очагов подтверждена по данным ПЭТ/КТ, также обнаружена повышенная метаболическая активность вторичного (метастатического) характера в телах позвонков Th4, Th10, других признаков прогрессирования заболевания не выявлено. Пациентке проведено 3 курса

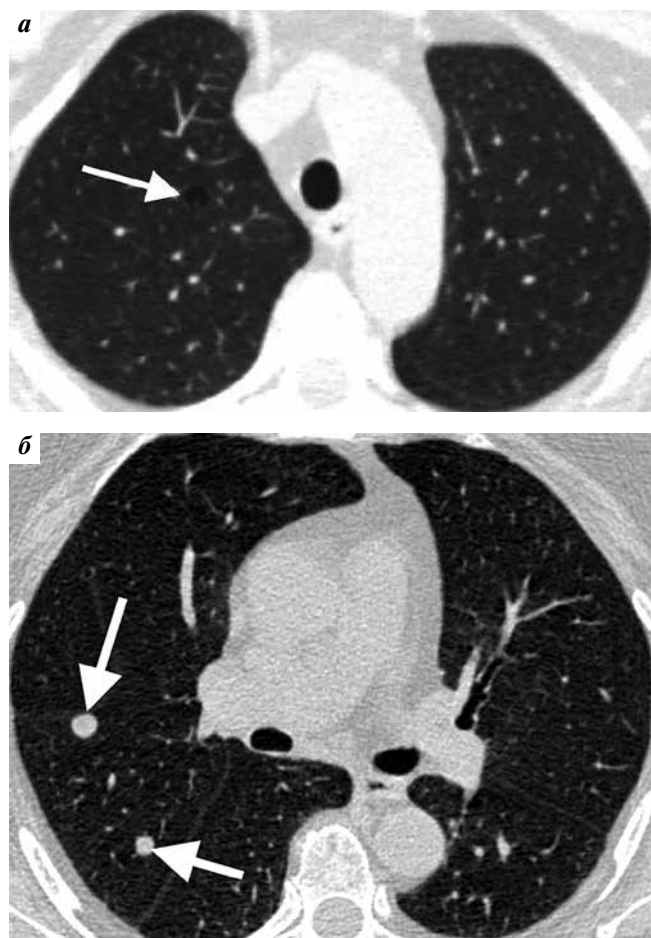


Рис. 2. Компьютерная томография брюшной полости с контрастным усилением. Пациентка Н., 59 лет. Рак тела матки T1bN1M0, прогрессирование заболевания: а – метастатический очаг в S1 (указан стрелкой); б – метастатические очаги в S2, S3 справа (указаны стрелками)

Fig. 2. Contrast-enhanced computed tomography image of the abdominal cavity. Patient N., 59 years old. Stage T1bN1M0 uterine cancer: a – metastatic lesion in S1 (arrow); б – metastatic lesions in S2, S3 on the right (arrows)

химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC5 с последующим контрольным обследованием, при котором по данным ПЭТ/КТ обнаружены 2 новых очага размером до 11 мм в левом легком и незначительное (на 2–4 мм) увеличение старых очагов. Данные изменения расценены как прогрессирование заболевания. По решению онкоконсилиума пациентке изменена схема лечения на пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 нед + леватиниб 20 мг/сут. Через 3 нед приема доза леватиниба редуцирована до 14 мг/сут в связи с плохой переносимостью – наблюдались НЯ в виде АГ III степени тяжести (повышение артериального давления (АД) >160/90 мм рт. ст.). Подобрана гипотензивная терапия: амлодипин 10 мг, каптоприл 25 мг и, как средство «скорой помощи» при АД >140 мм рт. ст., моксонидин 0,2 или 0,4 мг. В настоящее время пациентка лечение переносит хорошо. При контрольном обследовании после 3-го курса лекарственной терапии отмечено полное исчезновение метаболической

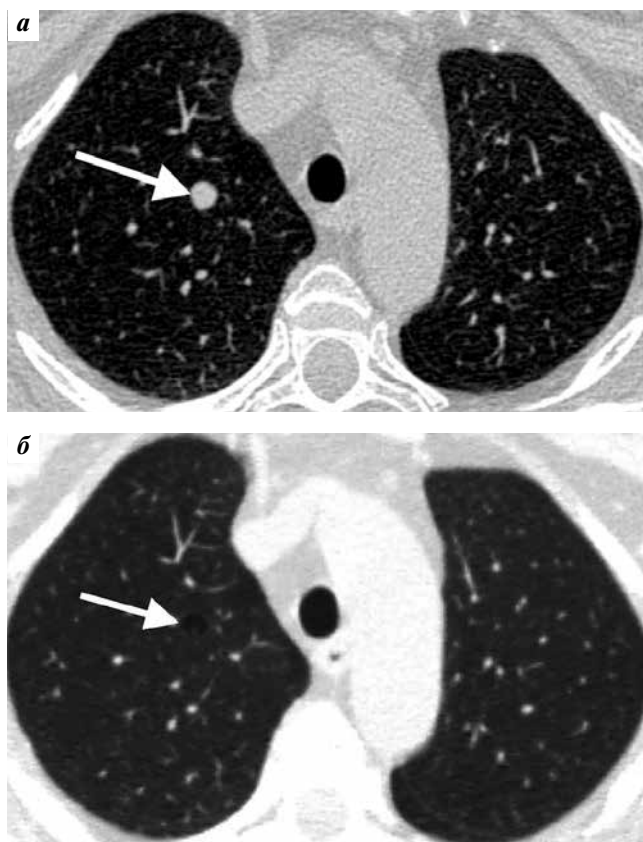


Рис. 3. Компьютерная томография брюшной полости с контрастным усилением. Та же пациентка через 3 мес терапии по схеме леватиниб + пембролизумаб. Отмечается полный регресс метастатических очагов (указаны стрелками) в виде их кистозной трансформации в S1 (а), S2, S3 справа (б)

Fig. 3. Contrast-enhanced computed tomography image of the abdominal cavity. Same patients after 3 months of lenvatinib + pembrolizumab therapy. Complete regression of metastatic lesions (arrows) in the form of cystic transformation in S1 (a), S2, and S3 on the right (b)

активности в легких, ранее обозначенные очаги не определяются (рис. 3). Также отмечено снижение метаболической активности к костям скелета в телах позвонков Th4, Th10. Всего проведено 7 курсов терапии по схеме пембролизумаб + леватиниб. Достигнута полная ремиссия заболевания.

Сегодня для больных с отдаленными метастазами и прогрессированием РТМ 1-й линией химиотерапии является комбинация паклитаксел + карбоплатин. Эта комбинация доказала свое преимущество в исследовании III фазы NRG Oncology GOG 0209, когда при сравнении схем TAP (доксорубицин 45 мг/м² + цисплатин 50 мг/м² + паклитаксел 160 мг/м² + гранулоцитарный фактор) и TКарбо (паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC6) 2-й режим показал 4-месячное преимущество по общей выживаемости [9] и оставался «золотым стандартом» терапии метастатического РТМ более 8 лет. Однако результаты лечения таких пациентов оставались неудовлетворительными, и поиск новых подходов к терапии больных с прогрессирующим

раком эндометрия является актуальной задачей онкогинекологов. Современные возможности применения иммунотерапии, в частности пембролизумаба, в монорежиме также имели свои ограничения и первичную резистентность, что часто связывается с иммуносупрессивными характеристиками микроокружения опухоли, которое характеризуется большей инфильтрацией иммуносупрессивных клеток, снижающих активность эффекторных иммунных клеток: цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов [3]. Также, чтобы рекомендовать пембролизумаб, для клинициста важно выделить больных с опухолями, имеющими MSI-H или дефицит системы репарации неспаренных оснований ДНК. Для усиления эффективности иммунотерапии пембролизумабом был применен мультикиназный ингибитор левватиниб [7]. Левватиниб — пероральный

ингибитор мультитирозинкиназы, нацелен на рецепторы VEGF 1–3, рецепторы FGF 1–4, рецептор альфа-фактора роста тромбоцитов, RET, KIT и показал многообещающую противоопухолевую активность уже в I фазе исследований у больных с запущенными солидными опухолями, в том числе у пациенток с раком эндометрия [10]. Исследование 111/KEYNOTE-146 оценивало комбинацию левватиниба с пембролизумабом, эффективность которой составила 39,6 % вне зависимости от гистологического типа, PD-L1-статуса опухоли, а также наличия MSI-H. В исследовании по гистологическому строению наиболее часто встречалась эндометриоидная аденокарцинома (50,9 %), реже — серозная (32,4 %), примерно половину случаев (49,1 %) составили PD-L1-положительные опухоли, а опухоли с MSI-H — всего 10,2 %. Средний период наблюдения

Таблица 1. Постанализ времени возникновения нежелательных явлений и частоты модификации дозы левватиниба, n = 94

Table 1. Postanalysis of the time to adverse events and frequency of lenvatinib dose modifications, n = 94

Нежелательное явление Adverse event	Медиана времени до развития нежелательного явления, нед Median time to an adverse event, weeks	Число пациенток Number of patients	Распространенность, % Spread, %	Прерывание терапии левватинибом, % Lenvatinib interruption, %	Редукция дозы левватиниба, % Lenvatinib dose reduction, %	Прекращение терапии левватинибом, % Lenvatinib cessation, %
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	2,1	61	65,0	15,0	12,0	0
Мышечная боль Muscle pain	2,4	61	65,0	6,0	6,0	0
Протеинурия Proteinuria	3,2	18	19,0	4,0	3,0	0
Слабость Fatigue	3,3	61	65,0	16,0	24,0	1,0
Тошнота Nausea	4,7	45	48,0	7,0	9,0	0
Диарея Diarrhea	4,8	60	64,0	14,0	10,0	1,0
Снижение аппетита Decreased appetite	5,1	49	52,0	5,0	9,0	0
Стоматит Stomatitis	5,5	40	43,0	4,0	5,0	0
Рвота Vomiting	5,9	37	39,0	11,0	6,0	0
Гипотиреоз Hypothyroidism	6,1	48	51,0	2,0	0	0
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	8,1	24	26,0	5,0	13,0	0
Снижение массы тела Weight loss	9,1	34	36,0	3,0	3,0	0

составил 18,7 мес, а средняя продолжительность лечения — 8,5 мес [7].

Профиль безопасности комбинации ленватиниба и пембролизумаба в исследовании 111/KEYNOTE-146 полностью соответствовал профилям безопасности ленватиниба и пембролизумаба в отдельности за исключением большей распространенности гипотиреоза I–II степени тяжести. Наиболее частыми НЯ были слабость, АГ, мышечно-скелетная боль, диарея, снижение аппетита, гипотиреоз, тошнота, стоматит, рвота, снижение массы тела, боль в животе, головная боль, констипация, инфекции мочевыводящих путей, дисфония, эпизоды кровотечения, ладонно-подошвенный синдром, одышка, кашель и сыпь. Терапия ленватинибом и/или пембролизумабом прерывалась по причине НЯ, связанных с лечением, у 70,2 % пациенток, доза ленватиниба была редуцирована у 62,9 % пациенток [7]. Анализ подгрупп в исследовании 111/KEYNOTE-145 показал, что наиболее частые НЯ проявились в сроки до 10 нед (табл. 1).

При этом большинство пациенток отмечали, что каждое НЯ наблюдалось как однократный или двукратный эпизод. Важно, что АГ — наиболее распространенное НЯ — отмечалась как однократный эпизод, корректировалась гипотензивной терапией и не приводила к прекращению лечения [11].

Артериальная гипертензия является частым НЯ терапии тирозинкиназными ингибиторами, что напрямую связано с их механизмом действия — преобладанием вазоконстрикции над вазодилатацией в результате VEGFR-блокады. Это требует обязательной рекомендации по проведению лечения — достижения контроля нормального АД до начала терапии. Необходимо оценить исходно сердечно-сосудистые факторы риска (включая анамнез АГ, уровень АД в настоящее время), т.е. коррекцию АГ следует выполнить до начала лечения ленватинибом [12]. В исследовании 111/KEYNOTE-146, несмотря на то что АГ достигала IV степени тяжести, терапия ленватинибом не была полностью прекращена ни у одной пациентки. При этом наиболее часто использовались следующие препараты для контроля АГ (табл. 2).

Ключевые моменты контроля АГ:

1. Контроль АГ до начала противоопухолевого лечения и периодически в ходе лечения, в зависимости от показателей АД исходно и в процессе терапии.
2. АГ у больных раком управляема стандартной гипотензивной терапией, но, чтобы предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений, рекомендуется раннее и агрессивное лечение.
3. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов являются предпочтительными гипотензивными препаратами.

Таблица 2. Препараты, использовавшиеся для коррекции артериальной гипертензии в исследовании 111/KEYNOTE-146 [11]

Table 2. Drugs used to treat arterial hypertension in the 111/KEYNOTE-146 trial [11]

Препарат Drug	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Лозартан Losartan	25 (26,6)
Амлодипин Amlodipine	23 (24,5)
Лизиноприл Lisinopril	8 (8,5)
Метопролол Metoprolol	8 (8,5)
Гидралазин Hydralazine	6 (6,4)
Лабеталол Labetalol	5 (5,3)
Клонидин Clonidine	5 (5,3)
Гидрохлортиазид Hydrochlorothiazide	4 (4,3)
Ирбесартан Irbesartan	3 (3,2)
Эналаприл Enalapril	3 (3,2)

4. Следует рассматривать снижение дозы и усиление гипотензивной терапии или прекращение приема ингибитора VEGF, если АД не поддается адекватному контролю. Как только будет достигнут контроль АД, можно возобновить прием ингибитора VEGF для достижения максимальной эффективности лечения рака [12].

Такие НЯ, как слабость, тошнота, рвота, диарея, требовали стандартной симптоматической коррекции, как при проведении химиотерапии [13]. Распространенность гипотиреоза составила: все степени — 51 %; степени I–IV — 4 %; степень II — 46 %; степень III — 1 %. Ни одной пациентки с гипотиреозом IV степени не было зарегистрировано. Стратегия лечения гипотиреоза включала гормонозаместительную терапию левотироксином и лиотиронином, начиная с гипотиреоза III степени. Прерывание терапии ленватинибом было минимальным — 2 % случаев, при этом снижения дозы или прекращения терапии не потребовалось [13].

Таким образом, схема пембролизумаб + ленватиниб продемонстрировала хорошую эффективность у больных с прогрессированием РТМ вне зависимости от гистологического типа опухоли. При этом ключевым в поддержании противоопухолевого контроля

является управление НЯ. Обучение клиницистов тактикам выявления и ведения НЯ видится ключевым элементом терапии левнатинибом и пембролизумабом. Своевременное выявление НЯ как онкологами, так и самими пациентками позволяет управлять дозой

левнатиниба, не останавливая лечения. Взаимодействие внутри команды с кардиологами, гастроэнтерологами и дерматологами позволяет управлять НЯ в ситуациях, требующих тщательной оценки и многоступенчатого подбора терапии.

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

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахназаровой. М., 2021. [Malignant tumors in Russia in 2020 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. (In Russ.)].
2. Connor E., Rose P. Management strategies for recurrent endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18(9):873–85. DOI: 10.1080/14737140.2018.1491311.
3. Binnewies M., Roberts E.W., Kersten K. et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 2018;24(5):541–50. DOI: 10.1038/s41591-018-0014-x.
4. Soumerai T.E., Donoghue M.T., Bandlamudi C. et al. Clinical utility of prospective molecular characterization in advanced endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24:5939–47. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0412.
5. Hedhli N., Russell K.S. Cardiotoxicity of molecularly targeted agents. *Curr Cardiol Rev* 2011;7(4):221–33. DOI: 10.2174/157340311799960636.
6. Taylor M.H., Lee C.H., Makker V. et al. Phase IB/II trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma, endometrial cancer, and other selected advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2020;38:1154–63. DOI: 10.1200/JCO.19.01598.
7. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:2981–92. DOI: 10.1200/JCO.19.02627.
8. Lorusso D., Colombo N., Herraez A.C. et al. Health-related quality of life (HRQoL) in advanced endometrial cancer (aEC) patients (pts) treated with lenvatinib plus pembrolizumab or treatment of physician's choice (TPC). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl 15):5570.
9. Miller D., Filiaci V., Fleming G. et al. Late-breaking abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012;125:771.
10. Hong D.S., Kurzrock R., Wheler J.J. et al. Phase I dose-escalation study of the multikinase inhibitor lenvatinib in patients with advanced solid tumors and in an expanded cohort of patients with melanoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:4801–10.
11. Pandey A.K., Singhi E.K., Arroyo J.P. et al. Mechanisms of VEGF inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension* 2018;71:e1–e8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271.
12. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) (published correction appears in *Eur Heart J* 2016). *Eur Heart J* 2016;37(36):2768–801.
13. Marth C., Vulsteke C., Jesus Rubio Pérez M. et al. ENGOT-en9/LEAP-001: A phase III study of first-line pembrolizumab plus lenvatinib versus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):TPS4152. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS4152.

Вклад авторов

А.Г. Кедрова: обработка клинических и диагностических данных, написание статьи;
С.Э. Красильников: анализ международных публикаций, написание обзора литературы;
А.И. Беришвили: непосредственное участие в лечении пациенток, обсуждаемых в статье;
Е.А. Звездкина: анализ рентгенограмм и данных компьютерной томографии.

Authors' contributions

A.G. Kedrova: analyzing clinical and diagnostic data, writing the article;
S.E. Krasilnikov: analyzing foreign publications, writing the literature review;
A.I. Berishvili: treating patients described in the article;
E.A. Zvezdkina: analyzing X-ray and computed tomography images.

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. 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.

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: 21.12.2021. **Принята к публикации:** 04.03.2022.

Article submitted: 21.12.2021. Accepted for publication: 04.03.2022.

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),
- 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 с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

