

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Выбор метода реконструкции
при планировании лучевой
терапии у больных раком
молочной железы*

*Интраоперационная оценка
краев резекции с использованием
цифровой двухпозиционной
секторографии (Faxitron PathVision)*

*Микросателлитная
нестабильность в опухолях
эндометрия*

*Нюансы неоадъювантной
химиотерапии у больных
раком шейки матки*

*Эндометриоз
и онкологические риски*

*Вопросы реабилитации после
онкогинекологических операций*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

4

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.

О П У Х О Л И

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 .

4^{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 Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
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. № 4. 1–148.

© 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 сенологического общества, профессор Вильнюсского университета, заведующий отделением маммологии и онкологии Национального института рака (Вильнюс, Литва)

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

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

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 радиохимики отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Кушлинский Николай Евгеньевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии Централизованного 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 радиохимики 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 гематологии 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., профессор, заведующая отделением лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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



Scopus

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

4^{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 T.N. Pomiluyko
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. 4. 1–148.

© 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 (EAFIO), and the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) (Saint Petersburg, Russia)

Ostapenko Valery M., member of the RSOM, Dr. habil., President of Lithuanian Senological Society, Professor of Vilnius University, Head of the Department of Breast Diseases and Oncology, National Cancer Institute (Vilnius, Lithuania)
Portnoy Sergey M., Member of the RSOM Board, Chairman of the Moscow Regional branch of RSOM, MD, PhD, Leading Researcher of the Surgical Department of Tumors of the Female Reproductive System No. 8 of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Member of the Society of Oncologists of Moscow and Moscow Region, European Society of Breast Cancer Specialists (Moscow, Russia)
Rodionov Valeriy V., MD, PhD, Head of the Department of Breast Pathology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Semiglazova Tatyana Yu., MD, Doctor of the Highest Category, Senior Researcher of the Division of Therapeutic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (Saint Petersburg, Russia)
Slonimskaya Elena M., Member of the RSOM Board, President of Tomsk Regional Branch of RSOM, MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of General Oncology, Tomsk Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia)
Khaylenko Victor A., Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Oncology, Faculty of Improvement of Doctors' Qualifications, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Tumor Diagnosis of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

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

EDITORIAL COUNCIL

Khasanov Rustem Sh., MD, PhD, Professor, Chief Physician of the Republican Clinical Oncological Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)
Tjulandin Sergey A., MD, PhD, Professor, Deputy Director of Science, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Poddubnaya Irina V., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector of Academic Affairs and International Cooperation, Head of the Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Borisov Vasily I., MD, PhD, Professor, Honored Physician, Winner of the Government Prize of Russia, Deputy Chief Medical Officer of Cancer Chemotherapy of the Clinical Oncological Dispensary No. 1, the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)
Vishnevskaya Yana V., MD, Leading Researcher of the Department of Pathological Anatomy of Human Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Gladilina Irina A., MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Radiosurgery of the Department of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Komov Dmitriy V., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Head of the Surgical Department for Tumor Diagnosis of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Kushlinskiy Nikolay E., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry of the Centralized Clinical and Laboratory Department of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Nechushkin Mikhail I., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Radiosurgery of the Department of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Ratiani Murman S., MD, Head of the Department of Oncological Surgery, Daugavpils Regional Hospital (Riga, Latvia)
Sobolevskiy Vladimir A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Reconstructive and Plastic Surgery No. 12 of the Research Institute of Clinical Oncology (for adult patients), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Tkachev Sergey I., MD, PhD, Professor, Head of the Radiological Department of the Division of Radiation Oncology of the Research Institute of Clinical and Experimental Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists, Member of the ESTRO, Chairman of the Section of Radiotherapy, Moscow Scientific Society of Radiographers and Radiologists (Moscow, Russia)
Tupitsyn Nikolay N., MD, PhD, Professor, Head of the Hematopoiesis Immunology Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

HONORARY EDITOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

Kedrova Anna G., MD, PhD, Russian Federation Government Prize Winner, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Head of the Department of Oncology, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

МАММОЛОГИЯ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- И.И. Еременко, В.Е. Пономарев, И.В. Высоцкая, С.Б. Поликарпова, Е.А. Богуш,
В.Ю. Кирсанов, М.М. Давыдов*
Мелатонин, циркадные ритмы и рак молочной железы 14
- Е.А. Рассказова, А.Д. Зикиряходжаев, А.Д. Каприн*
Органосохраняющее лечение при раке молочной железы 26
- Я.И. Кочеткова, О.П. Крашенков*
Скрининг рака молочной железы у молодых женщин 32

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- И.М. Онофрийчук, А.Д. Зикиряходжаев, Э.К. Сарибекян, Д.Р. Ортабаева,
М.Ю. Власова, Т.С. Бересток*
**Выбор метода реконструкции при планировании лучевой терапии
у больных раком молочной железы 38**
- Я.И. Бондарчук, Е.К. Жильцова, П.В. Криворотько, Р.С. Песоцкий, А.С. Емельянов,
Т.Т. Табагуа, Л.П. Гиголаева, С.С. Ерещенко, А.В. Комяхов, К.С. Николаев, К.Ю. Зернов,
В.В. Семглазов, Р.М. Палтуев, В.В. Мортада, Л.Ф. Шайхелисламова, Д.А. Еналдиева,
Н.С. Амиров, В.С. Чаннов, А.С. Артемьева, А.В. Черная, Р.Х. Ульянова, В.Ф. Семглазов*
**Интраоперационная оценка краев резекции с использованием цифровой
двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision) 43**
- Д.Н. Ровенских, С.А. Усов*
**Одномоментная преекторальная реконструкция молочной железы
с фиксацией эндопротеза «тяжелой» полипропиленовой сеткой
в хирургии рака молочной железы 52**
- А.В. Жаров, Е.Г. Новикова, А.Г. Рерберг, Е.В. Колесникова*
**Инновационные подходы к лечению больных с местными рецидивами рака вульвы
на фоне склеротического лишая 59**
- Т.М. Заварыкина, П.К. Ломскова, М.А. Капралова, О.О. Гордеева, И.П. Ганьшина,
Д.С. Ходырев, С.В. Хохлова, И.В. Колядина*
**Связь полиморфных маркеров генов *XRCC*, *ERCC*, *TP5*, *CDKN1A1*
с выживаемостью больных после платиносодержащей химиотерапии
при трижды негативном раке молочной железы 69**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Т.Н. Попова, В.Ю. Барсуков, А.С. Толстокоров*
**Определение принадлежности метастазов при метакронных полинеоплазиях
молочной железы и мягких тканей бедра 81**

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.С. Мамонтова, О.А. Смирнова, А.О. Нюганен, А.В. Абрамова, С.С. Багненко,
А.Ф. Урманчеева, Е.А. Ульрих, А.В. Мищенко, И.В. Берлев*
**Результаты применения интенсифицированной неоадьювантной химиотерапии
в лечении рака шейки матки IB2–IIВ стадий 85**
- М.Н. Бургоева, А.Р. Жумабаев*
**Результаты исследования психологических расстройств у пациенток
с запущенным раком шейки матки фертильного возраста
и находящихся в состоянии постменопаузы. 98**
- Н.С. Сергеева, Н.В. Маришутина, Х.Р. Мальцагова, Т.А. Кармакова, И.И. Алентов,
С.В. Мухтарулина, Т.И. Дешкина, А.Г. Рерберг, А.Д. Каприн*
**Динамика уровня опухолеассоциированного маркера SCCA при неоадьювантной
суперселективной внутриартериальной химиотерапии у больных
плоскоклеточным раком шейки матки 103**
- А.А. Мещеряков, А.Ю. Горяинова, А.И. Стукань, А.И. Трофименко*
**Особенности овариального стероидогенеза и гипертрофия эндометрия на фоне
адьювантной терапии тамоксифеном у пациенток в пременопаузе
с гормонозависимым раком молочной железы 111**
- А.Г. Кедрова*
**Возможности сохранения здоровья влагалища после лечения опухолей женской
репродуктивной системы. 121**

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Х.Б. Котив, Т.В. Городнова, О.Е. Лавринович, И.В. Берлев*
**Малигнизированные эндометриоз-ассоциированные овариальные
и экстраовариальные неоплазии: обзор литературы 127**
- А.С. Тюляндина, Е.А. Ульрих, Л.А. Коломиец, С.Э. Красильников, А.Г. Кедрова, А.А. Румянцев,
Г.А. Раскин, А.И. Нестерова, М.В. Волконский, О.Н. Чуруксаева, А.Ю. Горяинова,
В.В. Жаворонкова, В.Н. Дмитриев, С.Т. Назранова, А.В. Шкрадюк, К.С. Волкова,
А.И. Арутюнова, С.Н. Куницкая, Л.В. Степура, Т.Г. Золоторева, Е.Б. Шахнович,
Е.В. Пономарева, М.А. Строкова, Е.С. Мартынова*
**Микросателлитная нестабильность при раке эндометрия: место методов определения
и их клиническое применение. Согласованное мнение экспертов. 138**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 147

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

REVIEWS

*I.I. Eremenko, V.E. Ponomarev, I.V. Vysotskaya, S.B. Polikarpova, E.A. Bogush,
V.Y. Kirsanov, M.M. Davydov*

Melatonin, circadian rhythms and breast cancer 14

E.A. Rasskazova, A.D. Zikiryakhodzhaev, A.D. Kaprin

Organ-sparing treatment for breast cancer 26

Ya.I. Kochetkova, O.P. Krashenkov

Breast cancer screening in young women 32

ORIGINAL REPORTS

*I.M. Onofriychuk, A.D. Zikiryakhodzhaev, E.K. Saribekyan, D.R. Ortabaeva,
M.Yu. Vlasova, T.S. Berestok*

**Choosing a breast reconstruction method when planning radiotherapy
in breast cancer patients 38**

*Ya.I. Bondarchuk, E.K. Zhiltsova, P.V. Krivorotko, R.S. Pesotskiy, A.S. Emelyanov,
T.T. Tabagua, L.P. Gigolaeva, S.S. Yereshchenko, A.V. Komyakhov, K.S. Nikolaev,
K.Yu. Zernov, V.V. Semiglazov, R.M. Paltuev, V.V. Mortada, L.F. Shaykhelislamova,
D.A. Enaldieva, N.S. Amirov, V.S. Channov, A.S. Artemyeva, A.V. Chernaya,
R.Kh. Ulyanova, V.F. Semiglazov*

**Intraoperative evaluation of the resection margin with the usage of digital
two-point sectorography (Faxitron PathVision) 43**

D.N. Rovenskikh, S.A. Usov

**One-stage prepectoral reconstruction with “heavy” polypropylene mesh implant
support in breast cancer surgery 52**

A.V. Zharov, E.G. Novikova, A.G. Rerberg, E.V. Kolesnikova

**Innovative approaches to the treatment of local recurrent vulvar cancer
in patients with lichen sclerosus 59**

*T.M. Zavarykina, P.K. Lomskova, M.A. Kapralova, O.O. Gordeeva, I.P. Ganshina,
D.S. Khodyrev, S.V. Khokhlova, I.V. Kolyadina*

**Association of polymorphic markers of the *XRCC*, *ERCC*, *TP5*, *CDKN1A1* genes
with the survival of patients after platinum-based chemotherapy
for triple negative breast cancer. 69**

CLINICAL CASE

T.N. Popova, V.Yu. Barsukov, A.S. Tolstokorov

**Determination of the affiliation of metastases in metachronous polyneoplasias
of the breast and soft tissues of the thigh 81**

CONTENTS

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- A.S. Mamontova, O.A. Smirnova, A.O. Nyuganen, A.V. Abramova, S.S. Bagnenko,
A.F. Urmancheeva, E.A. Ulrich, A.V. Mishchenko, I.V. Berlev*
**Results of dose-dense neoadjuvant chemotherapy in the treatment
of stages IB2–IIB cervical cancer. 85**
- M.N. Burgoeva, A.R. Zhumabaev*
**Psychological disorders in women of fertile age and postmenopausal women
with advanced cervical cancer 98**
- N.S. Sergeeva, N.V. Marshutina, Kh.R. Maltsagova, T.A. Karmakova, I.I. Alentov,
S.V. Mukhtarulina, T.I. Dezhkina, A.G. Rerberg, A.D. Kaprin*
**Dynamics of level of the tumor-associated marker SCCA in neoadjuvant superselective
intra-arterial chemotherapy in patients with cervical squamous cell carcinoma 103**
- A.A. Meshcheryakov, A.Yu. Goryainova, A.I. Stukan, A.I. Trofimenko*
**Features of ovarian steroidogenesis and endometrial hypertrophy during adjuvant therapy
with tamoxifen in premenopausal patients with hormone-dependent breast cancer 111**
- A.G. Kedrova*
Preserving vaginal health after treatment for gynecological malignancies 121

REVIEWS

- Kh.B. Kotiv, T.V. Gorodnova, O.E. Lavrinovich, I.V. Berlev*
**Malignant endometriosis-associated ovarian and extraovarian neoplasia
(review of literature) 127**
- A.S. Tyulyandina, E.A. Ulrikh, L.A. Kolomiets, S.E. Krasilnikov, A.G. Kedrova, A.A. Rumyantsev,
G.A. Raskin, A.I. Nesterova, M.V. Volkonskiy, O.N. Churuksaeva, A.Yu. Goryainova,
V.V. Zhavoronkova, V.N. Dmitriev, S.T. Nazranova, A.V. Shkradyuk, K.S. Volkova,
A.I. Arutyunova, S.N. Kunitskaya, L.V. Stepura, T.G. Zolotoreva, E.B. Shakhnovich,
E.V. Ponomareva, M.A. Strokova, E.S. Martynova*
**Microsatellite instability in endometrial cancer: the role of diagnostic methods
and their clinical application. Expert consensus. 138**

- INFORMATION FOR AUTHORS 147**

Мелатонин, циркадные ритмы и рак молочной железы

И.И. Еременко, В.Е. Пономарев, И.В. Высоцкая, С.Б. Поликарпова, Е.А. Богущ, В.Ю. Кирсанов, М.М. Давыдов

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

Контакты: Иван Иванович Еременко eremenko_i_i@student.sechenov.ru

Рак молочной железы (РМЖ) во всем мире занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин. Несмотря на обширное количество исследований, посвященных этиопатогенезу данной группы злокачественных опухолей, до сих пор многие вопросы, касающиеся конкретных механизмов их возникновения и развития, остаются неизученными. На основании многочисленных работ последних лет, помимо традиционных факторов риска (таких как наследственные факторы, гормональные нарушения, факторы внешней среды и др.), зарубежные и отечественные авторы выделили новый фактор риска развития РМЖ – сферу молекулярных нарушений, затрагивающих циркадные ритмы и циркадные гены, а также метаболические и регуляторные внутриклеточные пути, регулируемые ими. Было показано, что баланс между онкогенами и генами-супрессорами и такие процессы, как неоангиогенез, метастазирование и противоопухолевый иммунный ответ, зависят от функционирования системы циркадных ритмов. Одним из ключевых метаболитов в системе регуляции циркадных ритмов является мелатонин, физиологические влияния которого распространяются не только на центральную нервную систему, но и на клетки периферических тканей. Исследование взаимоотношений между нарушениями циркадных ритмов, секрецией мелатонина и злокачественными опухолями является одной из важных задач современной онкологии.

В настоящем обзоре подробно рассмотрены следующие аспекты данной проблемы: взаимосвязи между циркадными ритмами, мелатонином и РМЖ; молекулярные механизмы противоопухолевого действия мелатонина при РМЖ; терапевтический потенциал мелатонина в профилактике и лечении злокачественных опухолей молочной железы в качестве прямого противоопухолевого агента, компонента сопроводительного лечения, а также в качестве радиосенсибилизатора и радиопротектора для радиотерапии. Целью настоящего обзора является исследование проблемы взаимосвязей между системой циркадных ритмов, мелатонином и молекулярными механизмами развития и прогрессирования злокачественных новообразований молочной железы, а также терапевтический потенциал мелатонина в их профилактике и лечении. Обзор основан на изучении актуальных и достоверных научных статей, обзоров, метаанализов, систематических обзоров и клинических исследований, опубликованных в системах Scopus, PubMed, Web of Science, а также в рецензируемых российских журналах преимущественно за последние 5 лет.

Ключевые слова: мелатонин, циркадные ритмы, рак молочной железы, канцерогенез, метастазирование, противоопухолевый иммунный ответ, противоопухолевое и сопроводительное лечение, лучевая терапия

Для цитирования: Еременко И.И., Пономарев В.Е., Высоцкая И.В. и др. Мелатонин, циркадные ритмы и рак молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):14–25. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-14-25

Melatonin, circadian rhythms and breast cancer

I.I. Eremenko, V.E. Ponomarev, I.V. Vysotskaya, S.B. Polikarpova, E.A. Bogush, V.Y. Kirsanov, M.M. Davydov

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

Contacts: Ivan Ivanovich Eremenko eremenko_i_i@student.sechenov.ru

Breast cancer (BC) is the leading cause of morbidity and mortality of malignant neoplasms in women worldwide. In spite of a large number of studies devoted to the etiopathogenesis of this group of malignant tumors, many questions concerning specific mechanisms of their origin and development are still unresearched. Based on numerous studies in recent years, in addition to traditional risk factors (such as hereditary factors, hormonal disorders, environmental factors, etc.),

foreign and russian authors have identified a new risk factor for BC development – the sphere of molecular disorders affecting circadian rhythms and circadian genes, as well as metabolic and regulatory intracellular pathways regulated by them. It has been shown that the balance between oncogenes and suppressor genes and processes such as neoangiogenesis, metastasis and antitumor immune response depend on the functioning of the circadian rhythm system. One of the key metabolites in the circadian rhythm regulation system is melatonin, which physiological effects extend not only to the central nervous system, but also to peripheral tissue cells. The study of the relationship between circadian rhythm disturbances, melatonin secretion and malignant tumors is one of the important tasks of modern oncology. In the present review the following aspects of this problem are considered in detail: relationships between circadian rhythms, melatonin and BC; molecular mechanisms of melatonin antitumor action in BC; therapeutic potential of melatonin in prevention and treatment of malignant breast tumors as a direct antitumor agent, a component of accompanying treatment, and as a radiosensitizer and radioprotector for radiotherapy. The purpose of this review is to investigate the problem of the relationship between the circadian rhythm system, melatonin and molecular mechanisms of development and progression of breast malignancies, as well as the therapeutic potential of melatonin in their prevention and treatment. The review is based on the study of relevant and reliable scientific articles, reviews, meta-analyses, systematic reviews, and clinical trials published in Scopus, PubMed, Web of Science and in peer-reviewed Russian journals mainly during the last 5 years.

Keywords: melatonin, circadian rhythms, breast cancer, carcinogenesis, metastasis, antitumor immune response, antitumor and adjuvant treatment, radiation therapy

For citation: Eremenko I.I., Ponomarev V.E., Vysotskaya I.V. et al. Melatonin, circadian rhythms and breast cancer. *Oпухоли женской репродуктивной системы* = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):14–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-14-25

Введение

В последние десятилетия активно исследуются взаимоотношения между нарушениями циркадных ритмов, изменениями суточной секреции мелатонина и развитием различных типов опухолей, в особенности рака молочной железы (РМЖ) [1]. Появляются данные о комплексных противоопухолевых свойствах мелатонина, которые включают регуляцию циркадных ритмов и баланса между онкогенами и генами – супрессорами опухолей, участие в процессах апоптоза и аутофагии, антиоксидантные и иммуномодуляторные свойства, антиэстрогеновые и антиароматазные эффекты, ключевые для подавления развития и прогрессирования РМЖ. Физиологические эффекты мелатонина на центральную и периферическую нервную систему могут быть использованы в лечении психоэмоциональных расстройств, нарушений сна и хронического болевого синдрома, часто встречающихся у онкобольных [2]. Помимо этого, мелатонин в перспективе может уменьшать или нивелировать побочные эффекты химио- и радиотерапии. Настоящий обзор преследует цель комплексного изучения наиболее значимых и актуальных исследований по проблемам взаимоотношений между нарушениями циркадных ритмов, мелатонином и развитием РМЖ, а также изучения роли мелатонина в профилактике и лечении РМЖ. Обзор базируется на актуальных и достоверных научных статьях, обзорах, метаанализах, систематических обзорах и клинических исследованиях, опубликованных в системах Scopus, PubMed, Web of Science, а также в рецензируемых российских журналах.

Циркадные ритмы и рак молочной железы

Циркадные ритмы и их субстрат – циркадные гены и белковые продукты их экспрессии – являются сложностроенной системой, которая состоит из нескольких ключевых компонентов (BMAL1/ARNTL, BMAL2/ARNTL2, CLOCK, TIMELESS, PER1 и PER2, CRY1 и CRY2, ROR, REV-ERB) и регулируется по принципу отрицательной обратной связи в зависимости от времени суток [3]. Разнообразие нарушений вышеописанных циркадных ритмов и цикличности экспрессии их отдельных компонентов является чрезвычайно значимым как для фундаментальной, так и для клинической онкологии. Генетические полиморфизмы и различные однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) циркадных генов могут лежать в основе наследственной предрасположенности к различным типам рака и, в частности, к РМЖ (рис. 1). В исследовании S. Morales-Santana и соавт. (2019) была продемонстрирована корреляция между наличием полиморфизмов и риском развития РМЖ: *BMAL1* rs3816358, *CRY1* rs1056560, *CRY2* rs1401417, *PER1* rs885747 и *TIMELESS* rs2291738 снижают риск, а *CLOCK* rs3805151, *PER1* rs2289591, *PER2* rs934945 увеличивают риск [3].

В исследовании С.А. Ramos и соавт. (2020) продемонстрирована протективная роль нормальной экспрессии *BMAL1* в предотвращении развития и прогрессирования трижды негативного РМЖ в условиях ожирения и гиперинсулинемии [4]. В работе M.I. Mitchell и соавт. (2015) для *PER2* была показана роль гена – супрессора РМЖ, а также было установлено, что от его экспрессии зависит ответ клеток на терапию доксорубицином [5]. М. Lesicka и соавт. (2018) в своем

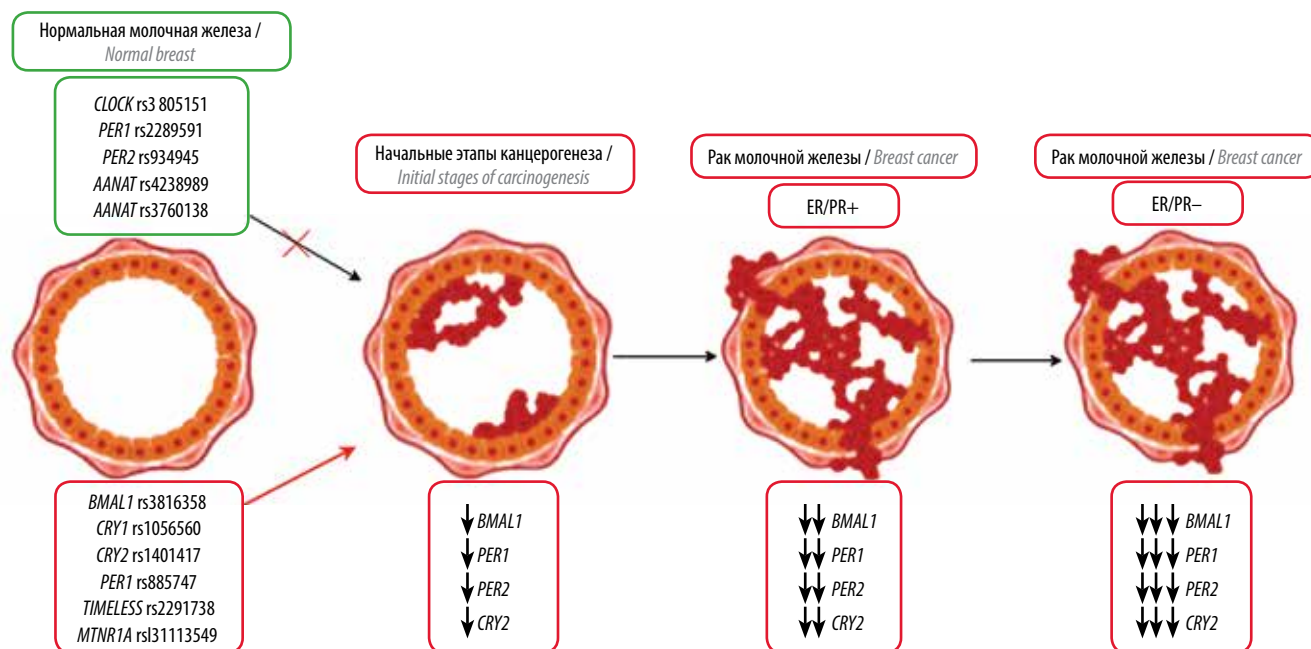


Рис. 1. Последовательность изменений экспрессии циркадных генов при развитии рака молочной железы

Fig. 1. Sequence of circadian gene expression changes in breast cancer evolution

исследовании показали, что в клетках РМЖ с ER-/PR-значимо понижена экспрессия генов *CRY2*, *PER1*, *PER2* по сравнению с ER+/PR+ злокачественными опухолями молочной железы [6]. В исследовании С. Cadenas и соавт. (2014) показана корреляция между уровнем экспрессии *BMAL2/ARNTL2* в HER2+ опухолях молочной железы и лучшим прогнозом для этого типа РМЖ [7]. В работе Н.Н. Lin и соавт. (2019) описаны нарушения осцилляций (паттернов экспрессии) *BMAL1* и *PER2* в клетках РМЖ по сравнению с нормальным эпителием молочных желез [8]. S.S. Lellupitiyage Don и соавт. (2019) доказали наличие корреляции между сохранением экспрессии циркадных генов *BMAL1* и *PER2* в эстрогенчувствительных, прогностически благоприятных опухолях по сравнению с более агрессивными вариантами, в которых нарушена экспрессия данных генов [9]. S.A.R. Mortazavi и соавт. (2018) рекомендуют женщинам с повышенным наследственным риском РМЖ избегать использования гаджетов в ночное время в связи с тем, что в таких условиях нарушается секреция мелатонина [10]. Подробный разбор взаимосвязей между циркадными генами и РМЖ можно найти в обзоре А.Г. Голубева и соавт. (2019), где рассматриваются нарушения циркадных ритмов, а также значимость нарушений режима дня, ночной работы и избыточного ночного освещения в качестве факторов риска развития РМЖ [11]. Исследования нарушений циркадных ритмов и полиморфизмов циркадных генов в перспективе позволят более персонализированно подходить к профилактике, лечению и определению прогнозов при различных вариантах рака данной локализации.

Мелатонин и рак молочной железы

Мелатонин (N-ацетил-5-гидрокситриптамин) может быть использован в качестве регулятора циркадных ритмов, и данный эффект — один из ключевых потенциальных механизмов его противоопухолевого действия [12, 13]. Мелатонин — ключевой гормон эпифиза, производное аминокислоты триптофана, в организме человека синтезируется из серотонина в результате 2 последовательных реакций, катализируемых аралкиламин-N-ацетилтрансферазой и 5-гидроксииндол-O-метилтрансферазой [14]. В ряде исследований показано, что эффекты мелатонина распространяются не только на центральную нервную систему, но и на периферические клетки и ткани, в том числе опухолевые [15]. Воздействие мелатонина на центральные и периферические отделы нервной системы может быть значимым для профилактики и лечения психоэмоциональных и хронических болевых расстройств, а также расстройств сна, в то время как периферические эффекты являются потенциальным субстратом для прямых противоопухолевых эффектов мелатонина. Внутриклеточные эффекты мелатонина опосредованы его мембранными рецепторами (MT1 и MT2), а также ядерными рецепторами, относящимися к семейству рецепторов RORα/RZR [14]. Помимо этого, есть данные, что мелатонин может быть синтезирован в митохондриях и способен ингибировать протеасому, а также убиквитинирование и деградацию белков (в частности, транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию циркадных генов и генов, задействованных в процессах канцерогенеза и прогрессирования опухолей)

посредством прямого воздействия на протеасому или ингибирования E3-лигазы [16]. Интересна также описанная в работе А.А. Novais и соавт. (2021) способность мелатонина регулировать образование экзосом и действовать совместно с ними в межклеточных взаимодействиях, в том числе в опухолевых тканях [17].

Исследования последних лет демонстрируют корреляцию между полиморфизмами генов рецепторов и ферментов синтеза мелатонина и риском развития РМЖ. Так, полиморфизм *MTNR1A* (ген, кодирующий рецептор мелатонина MT1) rs131113549 ассоциирован со сниженным риском, а полиморфизмы гена *AANAT* (ген, кодирующий фермент синтеза мелатонина арил-амиламин-N-ацетилтрансферазу) rs4238989 и rs3760138, напротив, ассоциированы с повышенным риском развития РМЖ [18]. В исследовании Y.J. Kwon и соавт. (2020) показана прямая взаимосвязь между ацидозом в интерстиции и клетках РМЖ, сниженной экспрессией *BMAL1* и повышенным риском инвазивного роста и метастазирования [19]. Доказано, что мелатонин может усиливать экспрессию *BMAL1* в клетках РМЖ в условиях ацидоза и хронической гипоксии посредством ингибирования лактатдегидрогеназы А, снижая тем самым метастатический потенциал опухоли [19]. Таким образом, сочетания различных полиморфизмов циркадных генов и генов, связанных с ферментами синтеза и рецепторами мелатонина, у каждой конкретной пациентки могут вносить свой вклад в суммарный риск развития РМЖ.

Прямые противоопухолевые эффекты мелатонина при раке молочной железы

Одним из наиболее значимых для онкологии свойств мелатонина является его способность влиять на баланс между онкогенами и генами — супрессорами злокачественных опухолей (рис. 2). В работе S. Proietti и соавт. (2014) продемонстрирована способность мелатонина усиливать экспрессию *TP53* в культуре клеток РМЖ [20]. В обзоре W.H. Talib и соавт. (2018) приводятся данные о способности мелатонина усиливать экспрессию *TP53*, *BRCA1* и *BRCA2* [21]. В более ранней работе M.D. Mediavilla и соавт. (1999) также показана способность мелатонина *in vitro* индуцировать экспрессию не только *TP53*, но и его мишени *TP21* [22]. Особый интерес представляет работа L.G. A. Chuffa и соавт. (2020), в которой акцент сделан на прямые геномные эффекты мелатонина, в частности его способность участвовать в регуляции функционирования микроРНК [23]. По данным авторов, мелатонин повышает экспрессию микроРНК, регулирующих противоопухолевый иммунный ответ, а также экспрессию генов-супрессоров и проапоптотических генов, одновременно с этим понижая экспрессию микроРНК, ассоциированных с агрессивностью и способностью к метастазированию [23]. Геномные эффекты мелатонина также описаны в работе J. Menéndez-Menéndez и соавт. (2019), где описывается способность мелатонина ингибировать активность транскрипционного фактора TWIST1, который может играть значимую

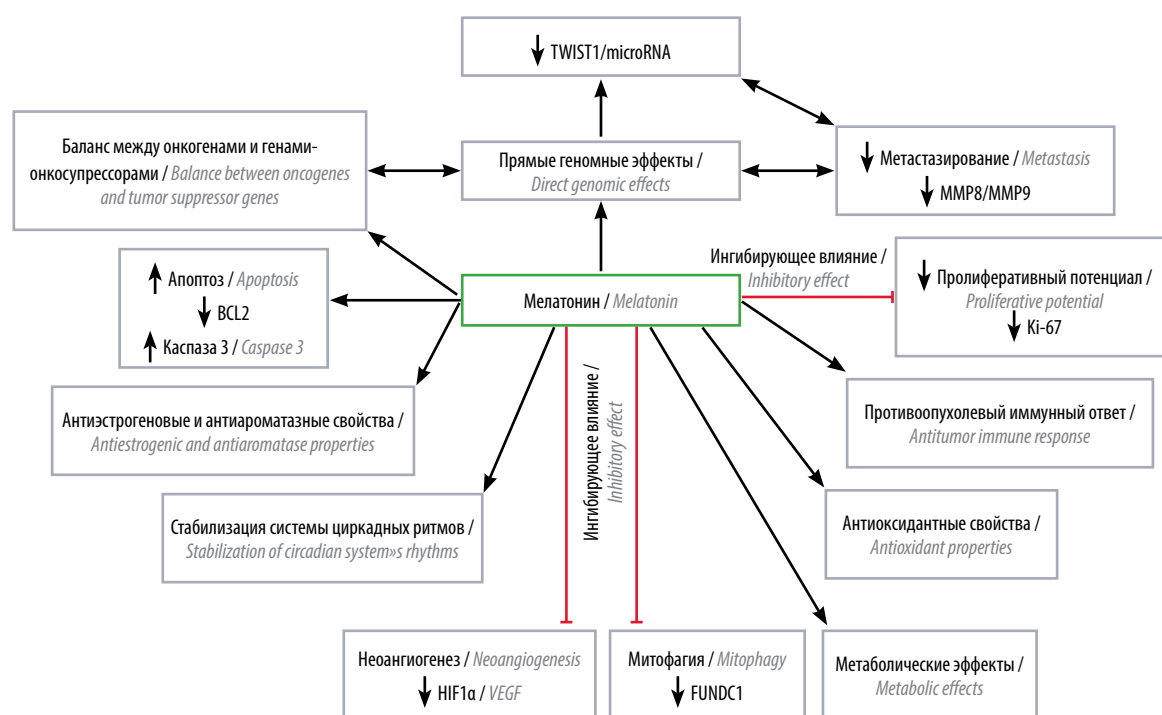


Рис. 2. Прямые противоопухолевые эффекты мелатонина при раке молочной железы

Fig. 2. Direct anti-tumor effects of melatonin in breast cancer

роль в эпителиально-мезенхимальном переходе, метастазировании и неоангиогенезе за счет воздействия на ассоциированные с TWIST1 микроРНК, в частности микроРНК-34а [24]. Способность мелатонина снижать пролиферативный потенциал и увеличивать апоптоз опухолевых клеток может служить одним из ключевых механизмов его прямого противоопухолевого действия. Представляет интерес описанная L. Мао и соавт. (2010) потенциальная способность мелатонина блокировать инвазивный рост клеток РМЖ посредством блокады p38 и снижения уровней MMP-8 и MMP-9 [25]. В этой же и в более ранних работах доказана обратная взаимосвязь между уровнем экспрессии MT1-рецептора на клетках РМЖ и степенью агрессивности опухоли [25, 26].

Нельзя не отметить работу A. Yang и соавт. (2021), в которой авторы продемонстрировали прежде не изученный механизм действия мелатонина: способность мелатонина блокировать белок FUNDC1, который играет роль в прогрессировании и метастазировании трижды негативного РМЖ [27]. FUNDC1 является мембранным белком митохондрий, и его ключевая роль заключается в защите клеток от ишемии посредством запуска процесса митофагии [28]. Уменьшение экспрессии FUNDC1 под действием мелатонина может напрямую снижать потенциал опухоли к инвазивному росту и метастазированию, а также повышает чувствительность раковых клеток к оксидативному стрессу, что лежит в основе снижения их резистентности к терапевтическому воздействию [27].

Мелатонин способен блокировать ключевые этапы неоангиогенеза и вмешиваться в ключевой для роста новых сосудов каскад HIF-1 α /ROS/VEGF, повышая чувствительность опухолевых клеток к гипоксии [29]. В исследовании B.V. Jardim-Perassi и соавт. (2016) продемонстрирована способность мелатонина влиять на уровень экспрессии HIF-1 α и таким образом участвовать в эпигенетической регуляции опухолевого неоангиогенеза [30]. Следует отметить работу A. González-González и соавт. (2018), в которой также доказана способность мелатонина снижать синтез ангиопоэтинов и VEGF в смешанной культуре клеток РМЖ и эндотелиальных клеток [31]. Интересным представляется исследование Q. Ма и соавт. (2020), в котором авторы установили способность мелатонина блокировать неоангиогенез не только в опухоли, но и в атеросклеротических бляшках, снижая таким образом риск сердечно-сосудистых катастроф у онкологических больных [32]. Данный факт особенно значим для онкологической практики, так как развитие злокачественных опухолей молочной железы характерно для коморбидных пожилых пациенток.

Важными для профилактики развития и прогрессирования онкологических заболеваний являются антиоксидантные свойства мелатонина. В работе

R.J. Reiter и соавт. (2018) подчеркивается эволюционная роль мелатонина в качестве антиоксиданта, а основной мишенью его воздействия являются митохондрии — основные источники свободных радикалов в клетках млекопитающих [33]. Мелатонин может как самостоятельно поглощать свободные радикалы, так и индуцировать синтез ряда ферментов антиоксидантной защиты, осуществляя тем самым прямую и непрямую защиту клеток от оксидативного стресса [33]. В работе S. Zare и соавт. (2021) доказана роль антиоксидантных свойств мелатонина в снижении кардиотоксичности химических агентов, что может быть значимым для профилактики и лечения кардиотоксичности, опосредованной химио- и/или радиотерапией [34].

Метаболические эффекты мелатонина при раке молочной железы

В контексте данного раздела представляет интерес исследование M. Samec и соавт. (2021), где описаны многочисленные эффекты мелатонина на опухолевый метаболизм, в том числе его способность снижать захват глюкозы и уменьшать синтез лактата в клетках РМЖ, предотвращая тем самым развитие эффекта Варбурга и повышая чувствительность опухоли к дефициту питательных веществ [35]. Уменьшение синтеза лактата может быть значимым с точки зрения снижения ацидоза в интерстиции, степень которого коррелирует с метастатическим потенциалом РМЖ [35]. Помимо этого показано, что при дефиците ацетил-КоА, характерного для опухолевых клеток, уменьшается синтез эндогенного мелатонина в митохондриях [35]. Работы R.J. Reiter и соавт. (2021) и L.G. de Almeida Chuffa и соавт. (2019) посвящены подробному описанию метаболических эффектов мелатонина на митохондриальное дыхание, оксидативный стресс и способность мелатонина блокировать эффект Варбурга в клетках опухолей [36, 37]. Чрезвычайно интересные данные получены N.M. Sonohara и соавт. (2020): авторы продемонстрировали способность мелатонина снижать экспрессию GLUT-1 и Ki-67, а также повышать экспрессию каспазы-3 в клетках РМЖ в условиях ацидоза [38]. Это позволяет обосновывать прямые противоопухолевые эффекты мелатонина за счет снижения захвата глюкозы, пролиферации и повышения апоптоза опухолевых клеток, что говорит о перспективности изучения и клинического применения способности мелатонина влиять на микроокружение опухоли. В исследовании A. González-González и соавт. (2018) описаны протективные и противоопухолевые свойства мелатонина в условиях метаболического синдрома: показана эффективность мелатонина в снижении инсулинорезистентности (что уменьшает концентрацию IGF-1 и пролиферацию клеток), снижении уровня лептина (потенциально обладающего канцерогенными свойствами), повышении уровня

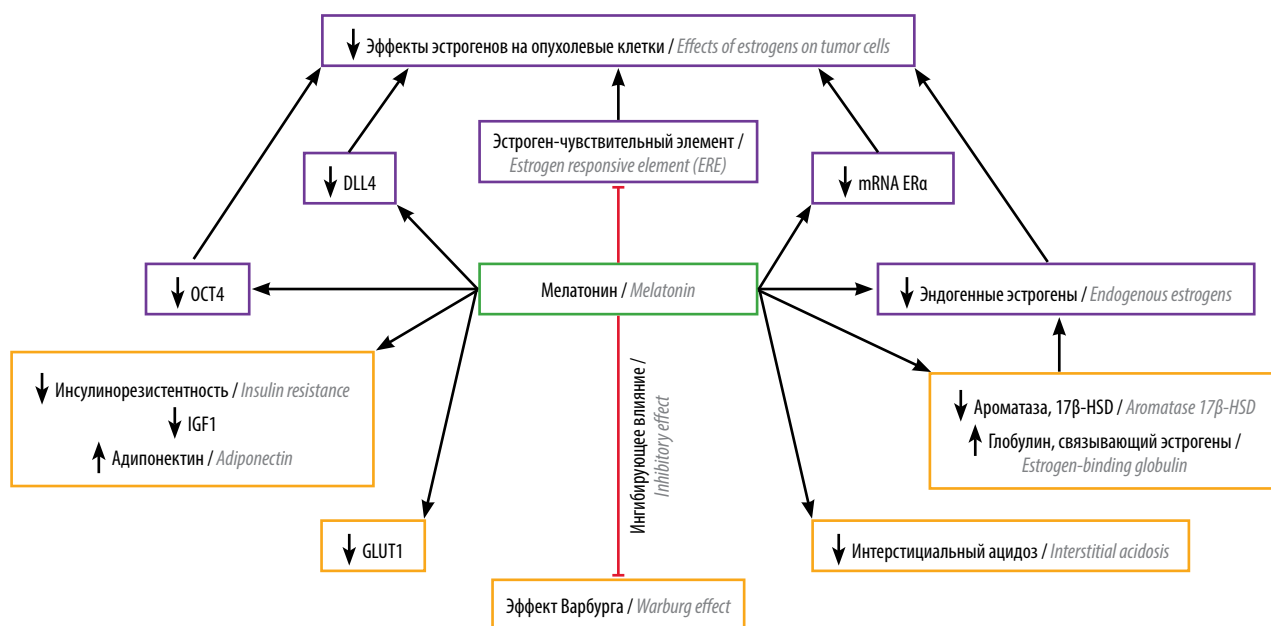


Рис. 3. Комплексные метаболические и антиэстрогеновые эффекты мелатонина при раке молочной железы

Fig. 3. Complex metabolic and anti-estrogenic effects of melatonin in breast cancer

адипонектина (противостоящего эффектам лептина), уменьшении активности ароматазы и увеличении уровня глобулина, связывающего половые гормоны [39] (рис. 3).

Мелатонин и противоопухолевый иммунитет при раке молочной железы

Косвенное противоопухолевое действие мелатонина обусловлено его иммуномодулирующими свойствами. В обзоре J. Espino и соавт. (2012) приводятся доказательства гипотезы о взаимосвязи старения и оксидативного стресса с развитием дисфункции иммунной системы и повышенным риском развития злокачественных опухолей, а также описаны ключевые механизмы положительного действия мелатонина в поддержании нормального функционирования иммунной системы и противоопухолевого иммунитета [40]. В частности, отмечается способность мелатонина восстанавливать количество и активность Т-лимфоцитов, нормализовывать секрецию цитокинов НК-клетками, а также стимулировать антителообразование за счет воздействия на В-клетки [40]. Антиоксидантные свойства мелатонина также играют значимую роль в выживании и функционировании клеток иммунной системы за счет нормализации TCR-опосредованной трансдукции сигнала и активации MAPK и РТК, так как данные процессы нарушаются в результате оксидативного стресса [40]. В работе К. Mortezaee и соавт. (2019) доказана способность мелатонина стимулировать цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки, ответственные за противоопухолевый иммунитет, а также подавлять функционирование регуляторных Т-лимфоцитов (T-regs)

и опухоль-ассоциированных фибробластов (cancer-associated fibroblasts, CAF), облегчающих уклонение опухоли от иммунного ответа [41]. V. Srinivasan и соавт. (2011) продемонстрировали, что иммуномодуляторные свойства мелатонина, его способность активировать Т-хелперный ответ и усиливать синтез ИЛ-2, ИЛ-10, IFN-γ являются одними из ключевых механизмов противоопухолевого эффекта мелатонина при РМЖ [42].

Антиэстрогеновые и антиароматазные свойства мелатонина

В основе определения тактики лечения и прогноза РМЖ лежит иммуногистохимическое исследование нескольких ключевых маркеров: рецепторов к эстрогену (ER), рецепторов к прогестерону (PR) и HER2, являющегося рецептором EGF. В течение последних 20 лет идет активное изучение взаимосвязей мелатонина и экспрессии его рецепторов с молекулярно-генетическим профилем опухоли. R. Goyal и соавт. (2020) продемонстрировали увеличенную экспрессию MT-1 на гормоночувствительных опухолях по сравнению с трижды негативным РМЖ, из чего сделали вывод о взаимосвязи между уровнем рецепторов к мелатонину и лучшим ответом на лечение и прогнозом [43]. В гормонозависимых опухолях мелатонин способен блокировать стимулирующие эффекты эстрогенов на клетки посредством нескольких ключевых механизмов. В работе Т. Wang и соавт. (2018) показана способность мелатонина блокировать опосредованную агонистами ER прогрессию и рост гормоночувствительной опухоли молочной железы, причем авторы полагают, что ключевую роль в этом процессе играют MT1-рецепторы

[44]. В обзоре S.M. Hill и соавт. (2015) приводятся и другие механизмы регуляции мелатонином эстроген-опосредованных эффектов, в частности речь идет о прямом снижении мРНК ER α , о способности мелатонина блокировать индуцированную эстрогенами экспрессию антиапоптотических генов, включая BCL-2, а также о возможных прямых геномных эффектах мелатонина и мелатонин-опосредованной блокаде эстроген-чувствительного элемента (ERE), ключевого для реализации эффектов эстрогенов регуляторного участка ДНК [45]. В исследовании J. Lopes и соавт. (2016) показано, что мелатонин способен блокировать эстроген-опосредованную экспрессию транскрипционного фактора OCT4, одной из ключевых составляющих для сохранения пролиферативного потенциала и обновления популяции стволовых клеток РМЖ [46]. Представляет интерес работа A. Rajabi и соавт. (2020), где доказана способность мелатонина снижать экспрессию DLL4, одного из ключевых агентов, участвующих в функционировании сигнального пути Notch, экспрессия которого повышена в опухолевых клетках по сравнению с нормальными, и, как полагают, ответственного за инвазивный рост, ангиогенез и метастазирование [47]. Примечателен тот факт, что данный эффект реализуется только в эстрогенозависимых опухолях.

Y. Jin и соавт. (2021) показали роль мелатонина в качестве ингибитора ароматазы, причем авторы подчеркивают особую клиническую значимость данного эффекта мелатонина [48]. Помимо вышеописанных эффектов, существует множество работ о способности мелатонина к подавлению активности ферментов, осуществляющих метаболизм эстрогенов, таких как 17 β -HSD 1-го типа, эстрогенсульфатазы и усилению экспрессии эстрогенсульфотрансферазы. Авторы полагают, что данные механизмы лежат в основе мелатонин-опосредованного снижения эффектов эндогенных эстрогенов [48]. Интересны исследования, посвященные синергичному действию мелатонина и препаратов из класса SERM [49]. На основании многочисленных работ об усилении эффекта тамоксифена при совместном применении с мелатонином в работе M. Hasan и соавт. (2019) рассматривается возможность разработки нового препарата, представляющего собой конъюгат тамоксифена и мелатонина [49]. Как полагают авторы, такой препарат позволит не только усилить профилактический и терапевтический эффект, но и снизить частоту основных побочных эффектов тамоксифена: приливов, венозных тромбозов и повышенного риска развития гиперплазии и рака эндометрия.

Описанные выше антиэстрогеновые и антиароматазные свойства мелатонина потенциально могут быть использованы в гормональной терапии гормонозависимых подтипов РМЖ (см. рис. 3).

Мелатонин в профилактике и лечении костных метастазов и остеопороза

Основным вариантом прогрессирования при РМЖ является костное метастазирование, которое серьезно влияет на выживаемость, прогноз и качество жизни пациенток. Помимо этого нередко сопутствующим заболеванием, а также осложнением проведенной комплексной терапии, особенно у пожилых пациенток, выступает остеопороз. Некоторые молекулярные эффекты мелатонина могут быть эффективны для профилактики и терапии костных метастазов и остеопороза.

В недавних работах P.I. Liu и соавт. (2021), а также Y. Zhou и соавт. (2020) продемонстрированы несколько молекулярных путей, благодаря которым мелатонин блокирует развитие костных метастазов: во-первых, он способен снижать экспрессию RANKL (ключевого цитокина для развития остеолитических метастазов), во-вторых, блокируя клеточные пути, связанные с функционированием p38 MAPK, он блокирует дифференцировку остеокластов [50, 51]. В исследованиях T. Li и соавт. (2019), S. Maria и соавт. (2018) отмечается способность мелатонина не только ингибировать RANKL, блокируя остеолитический процесс, но также усиливать остеогенез за счет усиления синтеза остеопротегерина, остеокальцина, BMP-2, BMP-6 и щелочной фосфатазы посредством воздействия на MT2-рецепторы в костной ткани [52, 53]. L. Xu и соавт. (2018) говорят о регуляторном влиянии мелатонина на функционирование пути Wnt/ β -катенина и способности мелатонина блокировать инфламмасому NLRP3, направляя метаболизм костной ткани по пути остеогенеза и остеобластогенеза [54]. В работе W. Da и соавт. (2020) продемонстрирована прямая способность мелатонина усиливать активность остеобластов и активировать процессы минерализации костной ткани [55]. Интересно исследование X. Qiu и соавт. (2019) о значимости антиоксидантных свойств мелатонина, а также о его способности к блокаде эффектов TNF- α на стромальные мезенхимальные стволовые клетки в костной ткани, в профилактике развития остеопороза [56]. Потенциально значимыми для клинической практики являются фундаментальные работы F. Camacho-Alonso и соавт. (2017), A. Yadegari и соавт. (2020), в которых *in vitro* и *in vivo* показана эффективность мелатонина в предотвращении остеонекроза нижней челюсти — основного побочного эффекта золедроновой кислоты и других бисфосфонатов, применяемых для лечения костных метастазов и остеопороза [57, 58].

Мелатонин как компонент комплексного лечения рака молочной железы

В настоящее время ведутся разработки различных лекарственных форм мелатонина в монорежиме и в комбинации с тамоксифеном: M. Sabzichi и соавт. (2016) *in vitro* продемонстрировали цитотоксический,

антипролиферативный и проапоптозный эффекты мелатонина на наноструктурированных липидных носителях (nanostructured lipid carriers, NLCs) при воздействии на культуру клеток РМЖ [60]. В этом же исследовании отмечен аддитивный эффект при добавлении мелатонина к тамоксифену при воздействии на гормонозависимые клетки РМЖ. В обзоре S. Rivara и соавт. (2015) отмечается безопасность применения мелатонина в монорежиме и в комбинации с тамоксифеном в качестве компонента терапии различных заболеваний, в том числе онкологических, однако авторы отмечают необходимость более детального изучения клинической целесообразности такого подхода [61]. Интересно исследование Т.Ю. Семиглазовой и соавт. (2018), в котором 54 пациенткам с местно-распространенным ER-положительным РМЖ проводилось неoadъювантное лечение торемифеном в монотерапии и в комбинации с мелатонином, и было выявлено улучшение ответа опухоли на лечение (в том числе снижение индекса пролиферативной активности Ki-67) в группе комбинации торемифен + мелатонин по сравнению с торемифеном в монотерапии [62]. Авторы также отмечают безопасность применения мелатонина и улучшение качества сна пациенток, получавших комбинацию торемифен + мелатонин.

Перспективность использования мелатонина в комбинации с цитотоксическими агентами показана *in vivo* на мышах в работе А.В. Панченко и соавт. (2020) [63]. Применение мелатонина совместно с циклофосфамидом, адриамицином, 5-фторурацилом (CAF) и с адриамицином и доцетакселом (AT) улучшало клинический ответ по сравнению с группой без добавления мелатонина [63]. Мелатонин может оказывать положительный эффект при применении в комбинации с таксанами. Исследование Г.Н. El-Sokkary и соавт. (2019) *in vitro* показало усиление противоопухолевой активности комбинации паклитаксел + мелатонин по сравнению с паклитакселом в монорежиме [64]. В работе S. Xiang и соавт. (2019) доказана роль нарушений суточных ритмов секреции мелатонина в развитии резистентности опухолевых клеток к химиотерапии и продемонстрирована эффективность мелатонина в восстановлении чувствительности опухоли к таксанам [65]. В исследовании *in vitro* C. Alonso-González и соавт. (2018) установлено усиление проапоптотического эффекта доцетаксела на клетки РМЖ [66]. Особенно значимыми для сопроводительной терапии могут быть исследования К. Ertlav и соавт. (2021), в которых *in vitro* и *in vivo* обоснованы и подробно описаны эффекты мелатонина в предотвращении таксан-опосредованной нейропатии и хронического болевого синдрома [67]. В последние годы появились работы, обосновывающие перспективность совместного применения мелатонина и антрациклинов. S. Xiang и соавт. (2015) *in vitro* доказали наличие

взаимосвязи между нарушениями суточной секреции мелатонина и развитием резистентности к антрациклинам и продемонстрировали способность мелатонина восстанавливать чувствительность клеток РМЖ к доксорубину [68]. В работе Р.А. Koşar и соавт. (2016) *in vitro* доказан синергизм мелатонина и доксорубина при воздействии на клетки РМЖ; аналогичные результаты получены С. Ма и соавт. (2015) при изучении комбинации адриамицина и мелатонина [69, 70]. Мелатонин также может быть полезным в предотвращении развития побочных эффектов антрациклинов: К. Greish и соавт. (2005) продемонстрировали эффект мелатонина в предотвращении гематологических осложнений на фоне приема доксорубина, М. Najafi и соавт. (2020) была показана эффективность мелатонина в предотвращении антрациклин-опосредованной кардиотоксичности, а в работе N. Wang и соавт. (2020) доказана целесообразность использования мелатонина для снижения риска возникновения эпирубицин-опосредованного повреждения яйцеклеток [71–73].

Исследования последних лет, в частности работа А.Т. Y. Wong и соавт. (2021), ставят под сомнение высказанные ранее предположения о значении концентрации 6-COMT (6-гидроксимелатонин-сульфата) в моче в качестве маркера повышенного риска развития РМЖ, прогноза и ответа на лечение. Необходим поиск других маркеров, ассоциированных с мелатонином и циркадными ритмами, и коррелирующих с риском развития и течением заболевания [59].

Мелатонин как радиопротектор и радиосенсибилизатор в лучевой терапии рака молочной железы

Физиологические свойства и противоопухолевые эффекты мелатонина исследуются многими авторами в контексте их использования при применении лучевой терапии. В обзоре B. Farhood и соавт. (2019) авторы отмечают, что антиоксидантные свойства мелатонина могут лежать в основе его радиопротективного эффекта для здоровых тканей, а его многогранные противоопухолевые свойства могут избирательно повышать чувствительность опухолевых клеток к радиотерапии [74]. В исследовании F. Griffin и соавт. (2018) обосновывается применение мелатонина в качестве радиосенсибилизатора при лучевой терапии РМЖ за счет его антипролиферативных свойств и способности к увеличению экспрессии TP53, а также приводятся сведения о снижении частоты и тяжести побочных эффектов лучевой терапии при комбинации с мелатонином [75]. М.А. Ben-David и соавт. (2016) продемонстрировали эффективность мелатонинсодержащих кремов в профилактике лучевого дерматита у женщин, проходящих радиотерапию по поводу РМЖ [76]. Мелатонин, обладающий минимальными побочными эффектами и относительно низкой

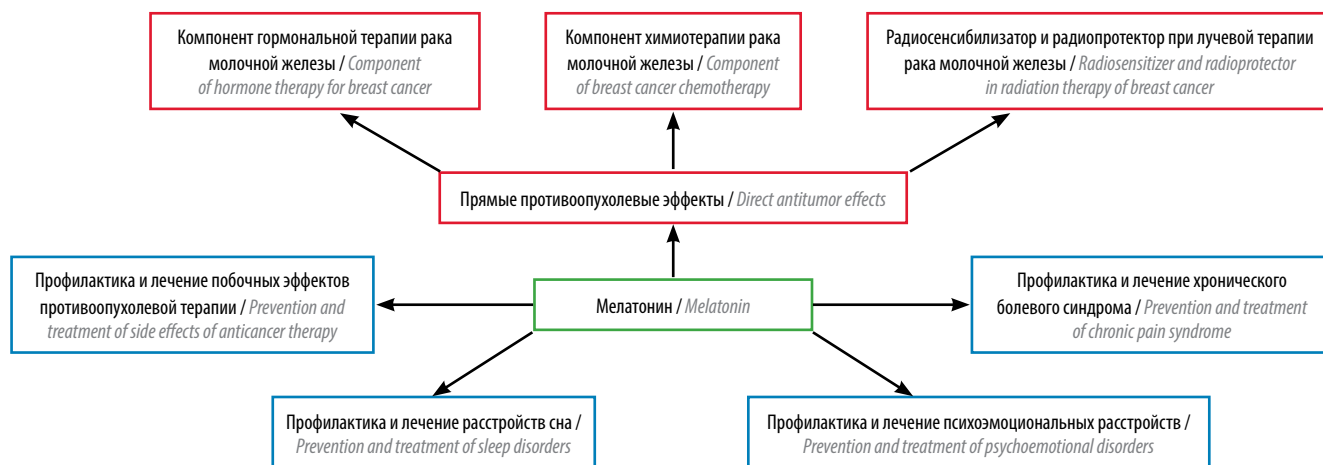


Рис. 4. Перспективы использования мелатонина в лечении рака молочной железы

Fig. 4. Perspectives for melatonin in the treatment of breast cancer

стоимостью, в перспективе может стать одним из доступных радиопротекторов и радиосенсибилизаторов.

Мелатонин как компонент сопроводительной терапии при лечении рака молочной железы

Зачастую лечение РМЖ сопровождается нарушениями сна, психоэмоциональными расстройствами и развитием хронического болевого синдрома, и в данных случаях мелатонин может оказывать протективное действие. W.Y. Chen и соавт. (2014) в исследовании, включавшем 67 больных РМЖ, выявили, что 52 % из них в начале исследования сообщали о проблемах со сном, и мелатонин продемонстрировал статистически значимую эффективность в снижении частоты нарушений сна по сравнению с плацебо: 19,5 % пациентов с изначальными нарушениями сна в группе мелатонина заявили об улучшении по сравнению с 7,7 % в группе плацебо [77]. В исследовании M.V. Hansen и соавт. (2014) продемонстрирована эффективность мелатонина по сравнению с плацебо (11 % против 45 %) в предотвращении развития депрессивных расстройств у женщин, оперированных по поводу РМЖ [78]. При наблюдении за 36 больными РМЖ A.C.S. Palmer и соавт. (2019) продемонстрировали эффективность мелатонина по сравнению с плацебо в уменьшении боли и стабилизации функционирования нисходящей антиноцицептивной системы (на основании изучения сывороточных маркеров, таких как S100B-протеин и нейротрофический фактор мозга) [79]. Y.M. Wang и соавт. (2012) в метаанализе, посвященном использованию мелатонина в качестве компонента сопроводительной терапии различных солидных опухолей, констатировали увеличение однолетней выживаемости (с 28,4 до 52,2 %), частоты частичной ремиссии (с 16,5 до 32,6 %) и заявили о значительной пользе мелатонина в предотвращении побочных эффектов химио- и лучевой терапии, таких как нейротоксичность (снижение

частоты в группе мелатонина с 15,2 до 2,5 %), тромбоцитопении (с 19,7 до 2,2 %), усталости и слабости (с 49,1 до 17,2 %) [80]. Помимо прочего установлена способность мелатонина усиливать синтез и активность колониестимулирующих факторов (GM-CSF, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4), что может лежать в основе его эффективности в профилактике и лечении гематологических осложнений противоопухолевого лечения [40].

Заключение

В заключение необходимо отметить несомненную целесообразность продолжения фундаментальных исследований циркадных ритмов и противоопухолевых свойств мелатонина, а также клинической эффективности его применения при РМЖ (рис. 4). Требуют уточнения взаимосвязи между генетическими полиморфизмами циркадных генов, приобретенными нарушениями циркадных ритмов с развитием и прогрессированием рака данной локализации. В настоящее время недостаточно данных для того, чтобы говорить о значимости данных рисков в клинической практике, однако в перспективе определение изменений генов, регулирующих циркадные ритмы в клетках опухолей, позволит персонализированно подходить к профилактике, терапии и оценке прогнозов в онкологической практике. Не менее важным является более подробное изучение мелатонина в качестве регулятора циркадных ритмов, особенно в раковых клетках. На основании многочисленных исследований *in vitro* и *in vivo* можно выделить следующие противоопухолевые свойства мелатонина при РМЖ: 1) поддержание баланса между генами — супрессорами опухолей и онкогенами; 2) активация апоптоза опухолевых клеток, подавление неоангиогенеза в растущей опухоли; 3) антиоксидантные свойства; 4) повышение чувствительности опухолевых клеток к терапевтическим воздействиям за счет изменения их метаболизма. Отдельно следует отметить

иммуномодуляторные свойства, комплексные антиэстрогеновые и антиароматазные эффекты, а также способность мелатонина подавлять развитие костных метастазов и прогрессирование остеопороза. В настоящее время нет крупномасштабных клинических исследований эффективности мелатонина в качестве прямого противоопухолевого средства, которые бы

соответствовали требованиям и стандартам современной доказательной медицины. Ключевые работы по этому вопросу выполнены либо на моделях *in vitro/in vivo*, либо на нерепрезентативных выборках. Необходимо продолжение исследований противоопухолевых свойств мелатонина, а также его эффективности в комплексном лечении РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ahbrach H., El Mili N., Errami M., Cauli O. Circadian rhythm and concentration of melatonin in breast cancer patients. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2021;21(10):1869–81. DOI: 10.2174/1871530320666201201110807
- Ferlazzo N., Andolina G., Cannata A. et al. Is melatonin the cornucopia of the 21st century? *Antioxidants (Basel)* 2020;9(11):1088. DOI: 10.3390/antiox9111088
- Morales-Santana S., Morell S., Leon J. et al. An overview of the polymorphisms of circadian genes associated with endocrine cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:104. DOI: 10.3389/fendo.2019.00104
- Ramos C.A., Ouyang C., Qi Y. et al. A non-canonical function of *BMAL1* metabolically limits obesity-promoted triple-negative breast cancer. *iScience* 2020;23(2):100839. DOI: 10.1016/j.isci.2020.100839
- Mitchell M.I., Engelbrecht A.M. Circadian rhythms and breast cancer: the role of PER2 in doxorubicin-induced cell death. *J Toxicol* 2015;2015:392360. DOI: 10.1155/2015/392360
- Lesicka M., Jabłońska E., Wiczorek E. et al. Altered circadian genes expression in breast cancer tissue according to the clinical characteristics. *PLoS One* 2018;13(6):e0199622. DOI: 10.1371/journal.pone.0199622
- Cadenas C., van de Sandt L., Edlund K. et al. Loss of circadian clock gene expression is associated with tumor progression in breast cancer. *Cell Cycle* 2014;13(20):3282–91. DOI: 10.4161/15384101.2014.954454
- Lin H.H., Qraitem M., Lian Y. et al. Analyses of *BMAL1* and *PER2* oscillations in a model of breast cancer progression reveal changes with malignancy. *Integr Cancer Ther* 2019;18:1534735419836494. DOI: 10.1177/1534735419836494
- Lellupitiyage Don S.S., Lin H.H., Furtado J.J. et al. Circadian oscillations persist in low malignancy breast cancer cells. *Cell Cycle* 2019;18(19):2447–53. DOI: 10.1080/15384101.2019.1648957
- Mortazavi S.A.R., Mortazavi S.M.J. Women with hereditary breast cancer predispositions should avoid using their smartphones, tablets, and laptops at night. *Iran J Basic Med Sci* 2018;21(2):112–5. DOI: 10.22038/IJBMS.2018.27711.6751
- Голубев А.Г., Панченко А.В., Губарева Е.А. и др. Часовые гены и рак молочной железы. *Вопросы онкологии* 2019;65(1):43–55. Golubev A.G., Panchenko A.V., Gubareva E.A. et al. Clock genes vs. breast cancer. *Voprosy onkologii = Issues of oncology* 2019;65(1):43–55. (In Russ.)
- Pfeffer M., Korf H.W., Wicht H. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms. *Gen Comp Endocrinol* 2018;258:215–21. DOI: 10.1016/j.ygcen.2017.05.013
- Sánchez D.I., González-Fernández B., Crespo I. et al. Melatonin modulates dysregulated circadian clocks in mice with diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma. *J Pineal Res* 2018;65(3):e12506. DOI: 10.1111/jpi.12506
- Liu J., Clough S.J., Hutchinson A.J. et al. MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2016;56:361–83. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742
- Tordjman S., Chokron S., Delorme R. et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol* 2017;15(3):434–43. DOI: 10.2174/1570159X14666161228122115
- Vriend J., Reiter R.J. Breast cancer cells: Modulation by melatonin and the ubiquitin-proteasome system – a review. *Mol Cell Endocrinol* 2015;417:1–9. DOI: 10.1016/j.mce.2015.09.001
- Novais A.A., Chuffa L.G.A., Zuccari D.A.P.C., Reiter R.J. Exosomes and melatonin: where their destinies intersect. *Front Immunol* 2021;12:692022. DOI: 10.3389/fimmu.2021.692022
- Zienoldiny S., Haugen A., Lie J.A. et al. Analysis of polymorphisms in the circadian-related genes and breast cancer risk in Norwegian nurses working night shifts. *Breast Cancer Res* 2013;15(4):R53. DOI: 10.1186/bcr3445
- Kwon Y.J., Seo E.B., Kwon S.H. et al. Extracellular acidosis promotes metastatic potency via decrease of the *BMAL1* circadian clock gene in breast cancer. *Cells* 2020;9(4):989. DOI: 10.3390/cells9040989
- Proietti S., Cucina A., Dobrowolny G. et al. Melatonin down-regulates *MDM2* gene expression and enhances p53 acetylation in MCF-7 cells. *J Pineal Res* 2014;57(1):120–9. DOI: 10.1111/jpi.12150
- Talib W.H. Melatonin and cancer hallmarks. *Molecules* 2018;23(3):518. DOI: 10.3390/molecules23030518
- Mediavilla M.D., Cos S., Sánchez-Barceló E.J. Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells *in vitro*. *Life Sci* 1999;65(4):415–20. DOI: 10.1016/S0024-3205(99)00262-3
- Chuffa L.G.A., Carvalho R.F., Justulin L.A. et al. A meta-analysis of microRNA networks regulated by melatonin in cancer: Portrait of potential candidates for breast cancer treatment. *J Pineal Res* 2020;69(4):e12693. DOI: 10.1111/jpi.12693
- Menéndez-Menéndez J., Hermida-Prado F., Granda-Díaz R. et al. Deciphering the molecular basis of melatonin protective effects on breast cells treated with doxorubicin: TWIST1 a transcription factor involved in EMT and metastasis, a novel target of melatonin. *Cancers (Basel)* 2019;11(7):1011. DOI: 10.3390/cancers11071011
- Mao L., Yuan L., Slakey L.M. et al. Inhibition of breast cancer cell invasion by melatonin is mediated through regulation of the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Breast Cancer Res* 2010;12(6):R107. DOI: 10.1186/bcr2794
- Collins A., Yuan L., Kiefer T.L. et al. Overexpression of the MT1 melatonin receptor in MCF-7 human breast cancer cells inhibits mammary tumor formation in nude mice. *Cancer Lett* 2003;189(1):49–57. DOI: 10.1016/S0304-3835(02)00502-5
- Yang A., Peng F., Zhu L. et al. Melatonin inhibits triple-negative breast cancer progression through the Lnc049808-FUNDC1 pathway. *Cell Death Dis* 2021;12(8):712. DOI: 10.1038/s41419-021-04006-x
- Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М. и др. Аутофагия как механизм защиты при окислительном стрессе. *Бюллетень сибирской медицины* 2019;18(2):195–214. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-195-214
- Zenkov N.K., Cheshukov A.V., Kozhin P.M. et al. Autophagy as a protective mechanism in oxidative stress. *Bulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2019;18(2):195–214. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-195-214
- Cheng J., Yang H.L., Gu C.J. et al. Melatonin restricts the viability and angiogenesis of vascular endothelial cells by suppressing

- HIF-1 α /ROS/VEGF. *Int J Mol Med* 2019;43(2):945–55. DOI: 10.3892/ijmm.2018.4021
30. Jardim-Perassi B.V., Lourenço M.R., Doho G.M. et al. Melatonin regulates angiogenic factors under hypoxia in breast cancer cell lines. *Anticancer Agents Med Chem* 2016;16(3):347–58. DOI: 10.2174/1871520615666150511094201
 31. González-González A., González A., Alonso-González C. et al. Complementary actions of melatonin on angiogenic factors, the angiotensin/Tie2 axis and VEGF, in co-cultures of human endothelial and breast cancer cells. *Oncol Rep* 2018;39(1):433–41. DOI: 10.3892/or.2017.6070
 32. Ma Q., Reiter R.J., Chen Y. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. *Angiogenesis* 2020;23(2):91–104. DOI: 10.1007/s10456-019-09689-7
 33. Reiter R.J., Tan D.X., Rosales-Corral S. et al. Mitochondria: central organelles for melatonin's antioxidant and anti-aging actions. *Molecules* 2018;23(2):509. DOI: 10.3390/molecules23020509
 34. Zare S., Heydari F.S., Hayes A.W. et al. Melatonin attenuates chemical-induced cardiotoxicity. *Hum Exp Toxicol* 2021;40(3):383–94. DOI: 10.1177/0960327120959417
 35. Samec M., Liskova A., Koklesova L. et al. Metabolic anti-cancer effects of melatonin: clinically relevant prospects. *Cancers (Basel)* 2021;13(12):3018. DOI: 10.3390/cancers13123018
 36. Reiter R.J., Sharma R., Rosales-Corral S. Anti-warburg effect of melatonin: a proposed mechanism to explain its inhibition of multiple diseases. *Int J Mol Sci* 2021;22(2):764. DOI: 10.3390/ijms22020764
 37. De Almeida Chuffa L.G., Seiva F.R.F., Cuciolo M.S. et al. Mitochondrial functions and melatonin: a tour of the reproductive cancers. *Cell Mol Life Sci* 2019;76(5):837–63. DOI: 10.1007/s00018-018-2963-0
 38. Sonehara N.M., Lacerda J.Z., Jardim-Perassi B.V. et al. Melatonin regulates tumor aggressiveness under acidosis condition in breast cancer cell lines. *Oncol Lett* 2019;17(2):1635–45. DOI: 10.3892/ol.2018.9758
 39. González-González A., Mediavilla M.D., Sánchez-Barceló E.J. Melatonin: a Molecule for Reducing Breast Cancer Risk. *Molecules* 2018;23(2):336. DOI: 10.3390/molecules23020336
 40. Espino J., Pariente J.A., Rodríguez A.B. Oxidative stress and immunosenescence: therapeutic effects of melatonin. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:670294. DOI: 10.1155/2012/670294
 41. Mortezaee K., Potes Y., Mirtavoos-Mahyari H. et al. Boosting immune system against cancer by melatonin: a mechanistic viewpoint. *Life Sci* 2019;238:116960. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116960
 42. Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Brzezinski A. et al. Melatonin, immune function and cancer. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2011;5(2):109–23. DOI: 10.2174/187221411799015408
 43. Goyal R., Gupta T., Bal A. et al. Role of melatonin in breast carcinoma: correlation of expression patterns of melatonin-1 receptor with estrogen, progesterone, and HER2 receptors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2020;28(7):518–23. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000788
 44. Wang T., Liu B., Guan Y. et al. Melatonin inhibits the proliferation of breast cancer cells induced by bisphenol A via targeting estrogen receptor-related pathways. *Thorac Cancer* 2018;9(3):368–75. DOI: 10.1111/1759-7714.12587
 45. Hill S.M., Belancio V.P., Dauchy R.T. et al. Melatonin: an inhibitor of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(3):R183–204. DOI: 10.1530/ERC-15-003
 46. Lopes J., Arnosti D., Trosko J.E. et al. Melatonin decreases estrogen receptor binding to estrogen response elements sites on the *OCT4* gene in human breast cancer stem cells. *Genes Cancer* 2016;7(5-6):209–17. DOI: 10.18632/genesandcancer.107
 47. Rajabi A., Saber A., Pourmahdi M. et al. Anti-cancer effect of melatonin via downregulation of delta-like ligand 4 in estrogen-responsive breast cancer cells. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2020;15(4):329–40. DOI: 10.2174/1574892815666200929145236
 48. Jin Y., Choi Y.J., Heo K., Park S.J. Melatonin as an oncostatic molecule based on its anti-aromatase role in breast cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22(1):438. DOI: 10.3390/ijms22010438
 49. Hasan M., Marzouk M.A., Adhikari S. et al. Pharmacological, mechanistic, and pharmacokinetic assessment of novel melatonin-tamoxifen drug conjugates as breast cancer drugs. *Mol Pharmacol* 2019;96(2):272–96. DOI: 10.1124/mol.119.116202
 50. Liu P.I., Chang A.C., Lai J.L. et al. Melatonin interrupts osteoclast functioning and suppresses tumor-secreted RANKL expression: implications for bone metastases. *Oncogene* 2021;40(8):1503–15. DOI: 10.1038/s41388-020-01613-4
 51. Zhou Y., Wang C., Si J. et al. Melatonin up-regulates bone marrow mesenchymal stem cells osteogenic action but suppresses their mediated osteoclastogenesis via MT2-inactivated NF- κ B pathway. *Br J Pharmacol* 2020;177(9):2106–22. DOI: 10.1111/bph.14972
 52. Li T., Jiang S., Lu C. et al. Melatonin: Another avenue for treating osteoporosis? *J Pineal Res* 2019;66(2):e12548. DOI: 10.1111/jpi.12548
 53. Maria S., Samsonraj R.M., Munmun F. et al. Biological effects of melatonin on osteoblast/osteoclast cocultures, bone, and quality of life: Implications of a role for MT2 melatonin receptors, MEK1/2, and MEK5 in melatonin-mediated osteoblastogenesis. *J Pineal Res* 2018;64(3):10.1111/jpi.12465. DOI: 10.1111/jpi.12465
 54. Xu L., Zhang L., Wang Z. et al. Melatonin suppresses estrogen deficiency-induced osteoporosis and promotes osteoblastogenesis by inactivating the NLRP3 inflammasome. *Calcif Tissue Int* 2018;103(4):400–10. DOI: 10.1007/s00223-018-0428-y
 55. Da W., Tao L., Wen K. et al. Protective role of melatonin against postmenopausal bone loss via enhancement of citrate secretion from osteoblasts. *Front Pharmacol* 2020;11:667. DOI: 10.3389/fphar.2020.00667
 56. Qiu X., Wang X., Qiu J. et al. Melatonin rescued reactive oxygen species-impaired osteogenesis of human bone marrow mesenchymal stem cells in the presence of tumor necrosis factor- α . *Stem Cells Int* 2019;2019:6403967. DOI: 10.1155/2019/6403967
 57. Camacho-Alonso F., Urrutia-Rodríguez I., Oñate-Cabrero D. et al. Cytoprotective effects of melatonin on zoledronic acid-treated human osteoblasts. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;45(8):1251–7. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.04.006
 58. Yadegari A., Aminzadeh A., Seyyedkhamesi S., Aminian M. The effect of melatonin on prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an animal study in rats. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2020;46(4):266–74. DOI: 10.5125/jkaoms.2020.46.4.266
 59. Wong A.T.Y., Fensom G.K., Key T.J. et al. Urinary melatonin in relation to breast cancer risk: nested case-control analysis in the DOM study and meta-analysis of prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021n;30(1):97–103. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0822
 60. Sabzichi M., Samadi N., Mohammadian J. et al. Sustained release of melatonin: a novel approach in elevating efficacy of tamoxifen in breast cancer treatment. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016;145:64–71. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.04.042
 61. Rivara S., Pala D., Bedini A., Spadoni G. Therapeutic uses of melatonin and melatonin derivatives: a patent review (2012–2014). *Expert Opin Ther Pat* 2015;25(4):425–41. DOI: 10.1517/13543776.2014.1001739
 62. Семиглазова Т.Ю., Осипов М.А., Криворотко П.В. и др. Метформин и мелатонин в неoadъювантной гормонотерапии местно-распространенного РМЖ. *Вопросы онкологии* 2018;64(5):612–9. Semiglazova T.Yu., Osipov M.A., Krivorotko P.V. et al. Metformin and melatonin in neoadjuvant hormone therapy of locally advanced breast cancer. *Voprosy Onkologii = Issues of Oncology* 2018;64(5):612–9. (In Russ.)

63. Panchenko A.V., Tyndyk M.L., Maydin M.A. et al. Melatonin administered before or after a cytotoxic drug increases mammary cancer stabilization rates in HER2/Neu mice. *Chemotherapy* 2020;65(1–2):42–50. DOI: 10.1159/000509238
64. El-Sokkary G.H., Ismail I.A., Saber S.H. Melatonin inhibits breast cancer cell invasion through modulating DJ-1/KLF17/ID-1 signaling pathway. *J Cell Biochem* 2019;120(3):3945–57. DOI: 10.1002/jcb.27678
65. Xiang S., Dauchy R.T., Hoffman A.E. et al. Epigenetic inhibition of the tumor suppressor ARH1 by light at night-induced circadian melatonin disruption mediates STAT3-driven paclitaxel resistance in breast cancer. *J Pineal Res* 2019;67(2):e12586. DOI: 10.1111/jpi.12586
66. Alonso-González C., Menéndez-Menéndez J., González-González A. et al. Melatonin enhances the apoptotic effects and modulates the changes in gene expression induced by docetaxel in MCF-7 human breast cancer cells. *Int J Oncol* 2018;52(2):560–70. DOI: 10.3892/ijo.2017.4213
67. Ertlav K., Naziroğlu M., Ataizi Z.S., Yıldızhan K. Melatonin and selenium suppress docetaxel-induced TRPV1 activation, neuropathic pain and oxidative neurotoxicity in mice. *Biol Trace Elem Res* 2021;199(4):1469–87. DOI: 10.1007/s12011-020-02250-4
68. Xiang S., Dauchy R.T., Hauch A. et al. Doxorubicin resistance in breast cancer is driven by light at night-induced disruption of the circadian melatonin signal. *J Pineal Res* 2015;59(1):60–9. DOI: 10.1111/jpi.12239
69. Koşar P.A., Naziroğlu M., Övey İ.S., Çiğ B. Synergic effects of doxorubicin and melatonin on apoptosis and mitochondrial oxidative stress in MCF-7 breast cancer cells: involvement of TRPV1 channels. *J Membr Biol* 2016;249(1–2):129–40. DOI: 10.1007/s00232-015-9855-0
70. Ma C., Li L.X., Zhang Y. et al. Protective and sensitive effects of melatonin combined with adriamycin on ER+ (estrogen receptor) breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36(2):197–202.
71. Greish K., Sanada I., Saad Ael D. et al. Protective effect of melatonin on human peripheral blood hematopoietic stem cells against doxorubicin cytotoxicity. *Anticancer Res* 2005;25(6B):4245–8.
72. Najafi M., Hooshangi Shayesteh M.R., Mortezaee K. et al. The role of melatonin on doxorubicin-induced cardiotoxicity: a systematic review. *Life Sci* 2020;241:117173. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117173
73. Wang N., Li H., Zhu Y. et al. Melatonin protects against Epirubicin-induced ovarian damage. *J Reprod Dev* 2020;66(1):19–27. DOI: 10.1262/jrd.2019-085
74. Farhood B., Goradel N.H., Mortezaee K. et al. Melatonin as an adjuvant in radiotherapy for radioprotection and radiosensitization. *Clin Transl Oncol* 2019;21(3):268–79. DOI: 10.1007/s12094-018-1934-0
75. Griffin F., Marignol L. Therapeutic potential of melatonin for breast cancer radiation therapy patients. *Int J Radiat Biol* 2018;94(5):472–7. DOI: 10.1080/09553002.2018.1446227
76. Ben-David M.A., Elkayam R., Gelernter I., Pfeffer R.M. Melatonin for prevention of breast radiation dermatitis: a phase II, prospective, double-blind randomized trial. *Isr Med Assoc J* 2016;18(3–4):188–92.
77. Chen W.Y., Giobbie-Hurder A., Gantman K. et al. A randomized, placebo-controlled trial of melatonin on breast cancer survivors: impact on sleep, mood, and hot flashes. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(2):381–8. DOI: 10.1007/s10549-014-2944-4
78. Hansen M.V., Andersen L.T., Madsen M.T. et al. Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(3):683–95. DOI: 10.1007/s10549-014-2962-2
79. Palmer A.C.S., Souza A., Dos Santos V.S. et al. The effects of melatonin on the descending pain inhibitory system and neural plasticity markers in breast cancer patients receiving chemotherapy: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Front Pharmacol* 2019;10:1382. DOI: 10.3389/fphar.2019.01382
80. Wang Y.M., Jin B.Z., Ai F. et al. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(5):1213–20. DOI: 10.1007/s00280-012-1828-8

Вклад авторов

И.И. Еременко, В.Е. Пономарев: концепция и дизайн работы, написание статьи и утверждение ее окончательного варианта;
И.В. Высоцкая, С.Б. Поликарпова, Е.А. Богущ, В.Ю. Кирсанов, М.М. Давыдов: написание статьи и утверждение ее окончательного варианта.

Authors' contributions

I.I. Eremenko, V.E. Ponomarev: concept and design of the work, writing the article and approval of its final version;
I.V. Vysotskaya, S.B. Polikarpova, E.A. Bogush, V.Yu. Kirsanov, M.M. Davydov: writing the article and approval of its final version.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.И. Еременко / I.I. Eremenko: <https://orcid.org/0000-0002-1335-2393>
В.Е. Пономарев / V.E. Ponomarev: <https://orcid.org/0000-0003-0153-3311>
И.В. Высоцкая / I.V. Vysotskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8814-636X>
В.Ю. Кирсанов / V.Yu. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0003-1034-4432>
С.Б. Поликарпова / S.B. Polikarpova: <https://orcid.org/0000-0003-3621-7394>
Е.А. Богущ / E.A. Bogush: <https://orcid.org/0000-0001-5601-3669>
М.М. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 21.07.2021. Принята к публикации: 31.08.2021.

Article submitted: 21.07.2021. Accepted for publication: 31.08.2021.

Органосохраняющее лечение при раке молочной железы

Е.А. Рассказова¹, А.Д. Зикирходжаев^{1–3}, А.Д. Каприн^{1,3}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

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

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Елена Александровна Рассказова rasskaz2@yandex.ru

В статье представлены данные литературы об органосохраняющих и онкопластических резекциях молочной железы при раке молочной железы (РМЖ). Изначально органосохраняющие операции выполняли у пациенток с I–IIA стадией, сравнивая результаты лечения с результатами пациенток после радикальных мастэктомий. Так как не было значимых различий в безрецидивной и общей выживаемости в обеих группах, выполнять органосохраняющие операции стали и у больных местно-распространенным РМЖ после неoadъювантной лекарственной терапии и достижения полного или частичного регресса опухолевого узла. Онкопластические резекции стали применять для достижения хороших эстетических результатов при РМЖ, а также при такой локализации опухолевого узла в молочной железе, которая заведомо приведет к неудовлетворительным косметическим результатам при классической органосохраняющей резекции. В последние годы появилось понятие экстремальной онкопластической резекции молочной железы, при которой показания к выполнению органосохраняющего лечения расширены, а именно оно показано при мультицентричном, мультифокальном росте и размере опухолевого узла >50 мм. Все органосохраняющие и онкопластические операции повышают, прежде всего, качество жизни пациенток с РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, органосохраняющие операции, онкопластические операции, экстремальные онкопластические операции, рецидив рака молочной железы, края резекции молочной железы, R1, реабилитация

Для цитирования: Рассказова Е.А., Зикирходжаев А.Д., Каприн А.Д. Органосохраняющее лечение при раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):26–31. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-26-31

Organ-sparing treatment for breast cancer

E.A. Rasskazova¹, A.D. Zikiryakhodzhayev^{1–3}, A.D. Kaprin^{1,3}

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

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

³Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Elena Aleksandrovna Rasskazova rasskaz2@yandex.ru

This article reviews literature on organ-sparing and oncoplastic surgeries for breast cancer. Initially, we performed organ-sparing surgeries in patients with stage I–IIA breast cancer and then compared outcomes with those in patients after radical mastectomy. Since there were no differences in both overall and relapse-free survival between the groups, we started to perform organ-sparing surgeries in women with locally advanced breast cancer after neoadjuvant therapy who achieved complete or partial response. Oncoplastic resections were used to achieve good aesthetic results and also for patients in whom classical organ-sparing resection would inevitably result in a poor cosmetic outcome due to the tumor location. In recent years, the technique of extreme oncoplastic breast resection has emerged as a promising option that extended the scope of indications to organ-sparing treatment. In particular, it allows breast conservation for patients with multicentric, multifocal tumors, and tumors ≥50 mm. All organ-sparing and oncoplastic operations first of all improve the quality of life of breast cancer patients.

Keywords: breast cancer, organ-sparing surgeries, oncoplastic surgeries, extreme oncoplastic surgeries, recurrent breast cancer, breast cancer resection margin, R1, rehabilitation

For citation: Rasskazova E.A., Zikiryakhodzhayev A.D., Kaprin A.D. Organ-sparing treatment for breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):26–31. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-26-31

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время занимает 1-е место в структуре онкологических заболеваний среди женской популяции. В 2019 г. доля РМЖ среди всех злокачественных новообразований составила 18,3 % среди женщин. РМЖ I–II стадии диагностирован в 71,8 % впервые выявленных в России случаев, РМЖ III стадии – в 20,2 %. Абсолютное число впервые выявленных случаев РМЖ в РФ в 2019 г. составило 66 990 [1].

В последние годы при начальных стадиях РМЖ применяют органосохраняющие операции (ОСО) с исследованием или без исследования сторожевого лимфатического узла. Частота выполнения таких ОСО в России достигает 50 % среди всего объема хирургического лечения. Это стало возможным благодаря улучшению диагностики и выявления начальных форм РМЖ, а также пониманию того, что объем хирургического лечения на молочной железе не влияет на прогноз и зависит от гистологической формы опухоли и молекулярно-биологических типов РМЖ. В случае выполнения ОСО обязательным компонентом лечения является лучевая терапия, которая снижает риск развития рецидива в молочной железе.

Так, М. Lagendijk и соавт. (2018) в Нидерландах сравнили группы пациенток с РМЖ с разным объемом хирургического вмешательства. Первая группа включала пациенток, подвергшихся ОСО, 2-я группа – пациенток с радикальной мастэктомией; общее число пациенток в исследовании за период 1999–2012 гг. составило 129 692. Из-за различий в схемах лечения группы были разделены на 2 временные когорты: когорта 1999–2005 гг. ($n = 60\,381$) и когорта 2006–2012 гг. ($n = 69\,311$). В когорте 1999–2005 гг. 52 % пациенток получали ОСО по сравнению с 60 % в когорте 2006–2012 гг. Анализ подгрупп показал лучшую выживаемость при ОСО по сравнению с мастэктомиями, прежде всего среди пациенток в возрасте до 50 лет, пациенток без сопутствующих заболеваний и пациенток, получавших химиотерапию.

В группе 1999–2005 гг. среди подвергшихся ОСО пациенток умерли 8915 (28,4 %) из 31 413, из которых 4517 (50,7 %) умерли от прогрессирования РМЖ. В группе хирургического лечения (мастэктомии) умерли 13 960 (48,2 %) из 28 968 пациенток, из которых 7320 (52,4 %) умерли от прогрессирования РМЖ. Средняя продолжительность наблюдения составила 12,0 и 11,2 года для групп ОСО и мастэктомии соответственно.

В группе 2006–2012 гг. среди подвергшихся ОСО пациенток умерли 3702 (8,9 %) из 41 580, из которых 1841 (49,7 %) умерла от прогрессирования РМЖ. В группе хирургического лечения (мастэктомии) умерли 5504 (19,8 %) из 27 731 пациентки, из которых 2666 (48,4 %) умерли от прогрессирования РМЖ. Средняя продолжительность наблюдения составила 6,0 и 5,9 года для групп ОСО и мастэктомии соответственно. В группе ОСО показатели общей выживаемости были примерно на 25 % выше, чем в группе хирургического лечения (мастэктомии), после корректировки всех факторов, влияющих на результат.

Пациентки, которые могут получить наибольшую пользу от ОСО (когда подходят оба метода лечения), – это пациентки старше 50 лет, пациентки с сопутствующими заболеваниями и пациентки, не получавшие химиотерапию, независимо от гормонального статуса или статуса рецепторов HER2 [2].

Еще в 80-х годах XX века исследование NSABP В-04, в которое за 25 лет наблюдения вошла 1851 пациентка, продемонстрировало, что показатели общей выживаемости в группах мастэктомии, ОСО и ОСО с лучевой терапией одинаковы. Кумулятивная частота рецидивов опухоли ipsilateralной молочной железы составила 14,3 % у женщин, перенесших ОСО и лучевую терапию, по сравнению с 39,2 % у женщин, перенесших ОСО без облучения ($p < 0,001$). Двухлетняя общая выживаемость составила 47 ± 2 % среди пациенток после мастэктомии, 46 ± 2 % среди пациенток после ОСО и 46 ± 2 % среди пациенток после ОСО и лучевой терапии [3].

Признак радикальной ОСО – чистые края резекции молочной железы. Исследованию краев резекции посвящены многочисленные работы в мире и России.

А. Lombardi и соавт. (2019) описали положительные края резекции молочной железы R1, которые выявили в 10,2 % (147/1440) случаев. Пяти- и 10-летняя общая выживаемость составила 95 и 89 % соответственно. Разницы в смертности и частоте рецидивов между пациентками со статусом R0 и R1 не обнаружено. Половине пациенток из группы R1 была выполнена ререзекция краев, а другой половине – мастэктомия. Выявлена зависимость положительного края резекции при ОСО от возраста пациентки, гистологического типа опухолевого узла, размера опухолевого узла, мультифокальности. Многомерный анализ выявил также связь возраста и хирургической техники (онкопластическая резекция) со статусом R1 [4].

К. Wimmer и соавт. оценили края резекции молочной железы после неoadъювантной полихимиотерапии в новых границах в случае полного ответа pCR, сравнив группы $R \leq 1$ и > 1 мм, и оценили безрецидивную и общую выживаемость. Были ретроспективно проанализированы данные 406 пациенток за период с 1994 по 2014 г. в 2 австрийских центрах, время наблюдения составило 84,3 мес. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила: при $R \leq 1$ мм — 94,2 %, при $R > 1$ мм — 90,6 %, $p = 0,940$; 5-летняя общая выживаемость: при $R \leq 1$ мм — 85,1 %, при $R > 1$ мм — 88,0 %, $p = 0,236$. Достоверно не выявлено различий между шириной краев резекции [5].

В исследование С. Pahlmeyer и соавт. была включена 101 пациентка с реоперациями после выявления статуса R1. Отмечено, что состояние краев резекции остается важным фактором, определяющим рецидив инвазивного рака и протоковой карциномы *in situ*. В 1-й группе выполнялась резекция молочной железы, а реоперация представляла собой мастэктомию. Во 2-й группе хирургическая операция представляла собой подкожную мастэктомию с реконструкцией, в случае положительных краев резекции выполнялась последующая реоперация — удаление реконструированной молочной железы. Авторы проанализировали зависимость объема операции и R1, и частоту выявления остаточной опухоли после реопераций. В 1-й группе у 22,7 % пациенток не было обнаружено остаточной опухоли после реоперации. Во 2-й группе 54,3 % пациенток не имели остаточной опухоли. В результате 45,7 % пациенток потребовалось повторное иссечение для достижения статуса R0, т. е. у каждой 2-й пациентки, впервые перенесшей хирургическое лечение, опухолевый узел не был выявлен, несмотря на предыдущий статус R1 [6].

При недостаточном соотношении объема опухолевого узла и объема молочной железы в случае больших объемов удаляемых тканей железы получаемый эстетический результат часто неудовлетворительный. Для достижения приемлемых эстетических результатов и сохранения радикализма хирургических вмешательств стали применять онкопластические резекции (ОПР) на молочной железе [7].

Онкопластические резекции — это хирургия сочетания онкологических и пластических методик для улучшения эстетических результатов, но с обязательным радикализмом операции у пациенток с РМЖ [8]. Впервые термин был предложен в 1994 г. W.P. Audtresh [9].

Известно много методик ОПР. Одна из классификаций предложена К. В. Clough и разделяет ОПР на 2 уровня: 1-й уровень подразумевает удаление ткани молочной железы объемом < 20 %, 2-й уровень — удаление > 20 % тканей и необходимость восстановления объема с помощью маммопластических методов или привнесения тканей извне.

Другая классификация основана на методах, которые применяют для восстановления ткани молочной железы после ОСО:

- 1) перемещение объема за счет тканей молочной железы, сосково-ареолярного комплекса;
- 2) замещение объема аутологичной тканью из внемаммарного участка (торакодорсальный лоскут, торакоэпигастральный лоскут) [10].

L. Niinikoski и соавт. изучили данные 1800 пациенток с РМЖ, включая 1707 пациенток с инвазивным РМЖ и 93 случая рака *in situ*, период наблюдения — с 2010 по 2012 г. Объем хирургического лечения был следующим: резекции молочной железы в 1189 (66,1 %) случаях, разные варианты ОПР — в 611 (33,9 %) случаях. При этом у пациенток с ОПР чаще отмечалось мультифокальное поражение ($p < 0,001$), они были моложе ($p < 0,001$), а их опухоли — более агрессивными в соответствии с гистологической степенью ($p < 0,001$), Т-стадией ($p < 0,001$), уровнем Ki-67 ($p < 0,001$) и статусом лимфатических узлов ($p < 0,001$). Различий по краям резекции ($p = 0,578$) или частоте повторных операций ($p = 0,430$) между группами не выявлено. В общей сложности 152 (8,4 %) пациентки были повторно прооперированы из-за положительного края резекции: 96 (8,1 %) в традиционной и 56 (9,2 %) в онкопластической группе. Среднее время наблюдения составило 75 (2–94) мес. Не было различий в локальной безрецидивной выживаемости между традиционной и онкопластической группами ($p = 0,172$). Все это несмотря на то, что подвергавшиеся ОПР пациентки отличались от пациенток, подвергавшихся классическим резекциям, стадией заболевания, более агрессивными молекулярно-биологическими типами РМЖ, а также мультифокальностью опухолевых узлов [11].

I. Behluli и соавт. сравнили ОСО (291 пациентка) и ОПР (52 пациентки). Группы были сравнимы по возрасту, стадиям, гистологическим характеристикам, пациентки были набраны за 2 года (2012–2014). Край резекции был больше в группе ОПР (7 мм), чем в группе ОСО (3 мм). Частота повторного иссечения в группе ОПР была значительно ниже, чем в группе ОСО: 8 % против 31 % [12].

F. Fitzal и соавт. проанализировали за 3 года в 15 центрах данные 3177 пациенток, при этом у 30 % были выполнены ОПР, у остальных 70 % — ОСО. При среднем сроке наблюдения 74,5 мес не было различий в частоте рецидивов или выживаемости между 2 группами.

В настоящее время края резекции молочной железы в международных руководствах рекомендуют «без чернил на опухоли» в качестве безопасной границы резекции для достижения оптимального местного контроля (т. е. частота рецидивов < 1 % в год). Эти рекомендации основаны на данных большого метаанализа, который продемонстрировал более высокую

частоту местных рецидивов у пациенток с опухолями, соприкасающимися с краем, отмеченным чернилами. Однако вопрос об оптимальной ширине края после операции по сохранению молочной железы остается открытым [13].

Метаанализ C.V. V. Shah и соавт., включивший данные 55 302 женщин, показал, что край резекции ≥ 2 мм был связан с 56 % снижением частоты рецидивов ipsilateralного РМЖ. Средний срок наблюдения составил 7,2 года. Средний возраст пациенток когорты составлял 55 лет, 74 % пациенток имели опухоли T1, а 72 % – отрицательные лимфатические узлы. Частота местного рецидива для пациенток со статусом R1 составила 10,3 % по сравнению с 3,8 % для пациенток со статусом R0, определяемым как отсутствие опухоли на чернилах или более широких пределах ($p < 0,001$). Частота местных рецидивов снижалась по мере увеличения расстояния края от опухолевого узла: 7,2 % для пациенток с краем $> 0-2$ мм, 3,6 % для ширины края резекции 2–5 мм и 3,2 % для ширины края резекции > 5 мм ($p < 0,001$ для каждого диапазона). Использование эндокринной терапии связано со снижением количества местных рецидивов в одномерных моделях, но не в многомерных анализах. Данный метаанализ показал, что ширина края ≥ 2 мм связана с более низким риском рецидива в молочной железе, чем ширина края < 2 мм.

Следовательно, невозможно подтвердить, что «отсутствие опухоли на чернилах» является оптимальным. Необходим дальнейший анализ, чтобы прояснить этот вопрос, в частности, чтобы определить критический минимальный предел отсутствия опухоли для различных подгрупп пациентов [14].

Исследование F. Fital и соавт. включало 3177 пациенток из 15 различных учреждений в 8 разных странах (Австрия – 824, Бразилия – 54, Германия – 728, Венгрия – 50, Литва – 284, Швеция – 313, Швейцария – 682, Великобритания – 242), при этом 960 пациенток подверглись ОПР, а ОСО были проведены у 2217 пациенток. 27 % пациенток были в возрасте до 50 лет, 19 % – старше 70 лет. 16 % пациенток получали неoadъювантную химиотерапию. Размер опухоли в 40 % случаев составлял ≥ 2 см. Ширина края различалась между 2 группами (в 17 % случаев она была < 1 мм в группе ОСО по сравнению с 6 % в группе ОПР, $p = 0,001$), как и количество ререзекций из-за статуса R1 (11 % при ОСО против 7 % при ОПР, $p = 0,025$). В период наблюдения у 119 (3,8 %) пациенток развился местный рецидив, у 72 (2,3 %) – регионарный, и у 253 (8,8 %) были выявлены отдаленные метастазы. Смертность от прогрессирования РМЖ составила 8,8 %. Частота отдаленных метастазов за 5 лет наблюдения составила 7,3 % в группе ОСО и 7,6 % в группе ОПР ($p = 0,716$), частота регионарных рецидивов – 1,7 и 1,8 % ($p = 0,965$) соответственно. Этот ретроспек-

тивный многоцентровой анализ не продемонстрировал различий в безрецидивной выживаемости при сравнении ОПР и ОСО. В проспективном нерандомизированном контролируемом исследовании iTOP1, сравнивавшем ОПР, выполнявшиеся для больших опухолей молочной железы, и ОСО, было показано, что стадия заболевания не влияет на качество жизни пациенток.

Продолжаются дискуссии относительно оптимальных границ резекции после неoadъювантной химиотерапии и достижения полного или частичного регресса опухолевого узла при РМЖ. В данном исследовании не было обнаружено разницы в отношении местных рецидивов у пациенток с неoadъювантной химиотерапией и без нее (4,9 % против 3,4 %; $n = 1920$) [11].

В 2015 г. появился термин «экстремальная онкопластическая резекция» для обозначения операции по сохранению молочной железы с использованием методов ОПР у пациенток с РМЖ, которым, по мнению большинства врачей, требуется выполнение мастэктомии [15].

Показанием к экстремальной онкопластической резекции при РМЖ являются мультифокальные или мультицентричные опухоли размером > 5 см. В исследовании M.J. Silverstein и соавт. (2015) было включено 66 пациенток с мультифокальными, мультицентричными или местно-распространенными опухолями размером > 50 мм. Всем пациенткам выполнены ОПР. Контрольная группа включала 245 пациенток с уни- или мультифокальными опухолями размером < 50 мм. 6 (9,1 %) из 66 пациенток в группе экстремальной ОПР подверглись повторному иссечению для достижения статуса R0, а 4 (6,1 %) пациенткам выполнили мастэктомию. В контрольной группе 17 (6,9 %) пациенткам из 245 выполнили ререзекцию краев, а мастэктомию выполнили в 1 (0,4 %) случае. При медиане наблюдения 24 мес у 3 (1,2 %) пациенток из 245 возник местный рецидив, а в группе экстремальной ОПР – в 1 (1,5 %) случае из 66. Средний размер опухолевого узла при экстремальной ОПР составлял 62 мм (в среднем 77 мм). Экстремальная онкопластика позволяет успешно сохранить молочную железу у отдельных пациенток с мультифокальными/мультицентричными опухолями размером > 5 см. Экстремальная ОПР молочной железы является альтернативой мастэктомии [15].

За последние 5 лет появилось множество публикаций об экстремальных ОПР, число пациенток в каждом исследовании небольшое. Так, в работе F. Savioli и соавт. (2021) за 11 лет в группу ОПР вошло 50 пациенток с РМЖ. У 9 (18 %) пациенток были края резекции R1, из которых 3 женщинам было выполнено повторное иссечение краев, а у 6 выполнена мастэктомию. У тех, кому потребовалась мастэктомию, имелось либо множественное поражение краев, либо несколько предыдущих попыток сохранения молочной железы без успешного

достижения статуса R0. 23 пациентки получили адъювантную химиотерапию, и все пациентки получили лучевую терапию. Среднее время наблюдения за пациентками составило 62 (6–165) мес, минимальный срок наблюдения (49 пациенток) – 13 мес. В течение этого периода наблюдения у 5 пациенток развились отдаленные метастазы, из которых у 1 больной также развился местный рецидив, диагностированный во время метастатического проявления. Таким образом, рецидив выявлен в 2 % случаев. 4 (8 %) пациентки умерли во время наблюдения из-за прогрессирования РМЖ [16].

Ch. В. Корпикер и соавт. (2019) сообщают о 39 пациентках, из которых у 36 был односторонний и у 3 – двусторонний РМЖ. Средний возраст составил 47,2 года, средний размер опухолевого узла – 75 мм. 17 (43,6 %) пациенток получали неоадъювантную полихимиотерапию; ни одна из них не достигла полного клинического ответа. 28 (71,8 %) пациенткам была назначена адъювантная химиотерапия. 33 (84,6 %) пациентки получили лучевую терапию на молочную железу в суммарной очаговой дозе 50 Гр в 28 фракциях и буст-дозе 10 Гр в 5 фракциях на ложе опухолевого узла. Никаких серьез-

ных осложнений или местных рецидивов не наблюдалось. Отличные эстетические показатели наблюдали у пациенток, перенесших экстремальные ОПР, через 12 мес наблюдения [17].

За последние годы в онкологии отмечена тенденция роста числа ОСО и ОПР у больных РМЖ. Это связано с улучшением и расширением диагностических методов обследования молочной железы, ростом скрининга и, как следствие, выявлением РМЖ на начальных стадиях, при которых возможно выполнение ОСО и ОПР. Благодаря разным методикам неоадъювантного лекарственного лечения (гормоно- и химиотерапии, таргетной терапии) после достижения полного или частичного регресса при местно-распространенных формах РМЖ или начальных формах РМЖ с потенциальным плохим прогнозом за счет молекулярно-биологических типов рака (трижды негативный, нелюминальный HER2-положительный) возможно выполнение ОСО и ОПР.

Выполнение ОСО у больных РМЖ является прежде всего методом реабилитации, улучшает качество жизни и не снижает безрецидивную и общую выживаемость.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. Situation with cancer care in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.)
2. Lagendijk M., Maaren M.C., Saadatmand S. et al. Breast conserving therapy and mastectomy revisited: Breast cancer-specific survival and the influence of prognostic factors in 129,692 patients. *Int J Cancer* 2018;142(1):165–75. DOI: 10.1002/ijc.31034
3. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233–41.
4. Lombardi A., Pastore E., Maggi S. et al. Positive margins (R1) risk factors in breast cancer conservative surgery. *Breast Cancer Targ Ther* 2019;11:243–8.
5. Wimmer K., Bolliger M., Bago-Horvath Z. et al. Impact of surgical margins in breast cancer after preoperative systemic chemotherapy on local recurrence and survival. *Ann Surg Oncol* 2020;27(5):1700–7.
6. Pahmeyer C., Schablack A., Ratiu D. et al. Occurrence of residual cancer within re-excisions after subcutaneous mastectomy of invasive breast cancer and ductal carcinoma *in situ* – a retrospective analysis. *In Vivo* 2020;34(4):2015–9. DOI: 10.21873/in vivo.12000
7. Schwartz G.F., Veronesi U., Clough K.B. et al. Consensus conference on breast conservation. *J Am Coll Surg* 2006;203:198–207.
8. Егоров Ю.С., Дзотцоев А.К. Онкопластическая резекция в хирургическом лечении рака молочной железы. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии 2016;2(57):49–56. Egorov Yu.S., Dzotsoev A.K. Oncoplastic resection in surgical treatment for breast cancer. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii* = Problems in Reconstructive and Plastic Surgery 2016;2(57):49–56. (In Russ.)
9. Кириллова Е.Л., Сидоров М.А. Онкопластические подходы в хирургии рака молочной железы. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2015;(3):86–91. Kirillova E.L., Sidorov M.A. Oncoplastic approaches in breast cancer surgery. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik* = Kremlin medicine. *Clinical Bulletin* 2015;(3):86–91. (In Russ.)
10. Рябчиков Д.А., Воротников И.К., Дудина И.А. и др. Актуальные вопросы онкопластической органосохраняющей хирургии рака молочной железы. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2019;178(5):36–46. Ryabchikov D.A., Vortnikov I.K., Dudina I.A. et al. Topical issues of reconstructive organ-sparing surgery for breast cancer. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* = I.I. Grekov Bulletin of Surgery 2019;178(5):36–46. (In Russ.)
11. Niinikoski L., Leidenius M., Vaara P. et al. Resection margins and local recurrences in breast cancer: Comparison between conventional and oncoplastic breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(6):976–82.
12. Behluli I., Le Renard P.-E., Rozwag K. et al. Oncoplastic breast surgery versus conventional breast-conserving surgery: a comparative retrospective study. *ANZ J Surg* 2019;89(10):1236–41.
13. Fitzal F., Bolliger M., Dunkler D. et al. Retrospective, multicenter analysis comparing conventional with oncoplastic breast conserving surgery: oncological and surgical outcomes in women with high-risk breast cancer from the OPBC-01/iTOP2 study. *Ann Surg Oncol* 2021. DOI: 10.1245/s10434-021-10809-1
14. Shah C.V.V., Sayles H., Recht A., Vicini F. Appropriate margins for breast conserving surgery in patients with early stage breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Res* 2018;78(4 Suppl):GS5-01.
15. Silverstein M.J., Savalia N., Khan S., Ryan J. Extreme oncoplasty: breast conservation for patients who need mastectomy. *Breast J* 2015;21(1):52–9.

16. Savioli F., Seth S., Morrow E. et al. Extreme oncoplasty: breast conservation in patients with large, multifocal, and multicentric breast cancer. *Breast Cancer* (Dove Med Press) 2021;13:353–9. DOI: 10.2147/BCTT.S296242

17. Koppiker Ch.B., Noor A.U., Dixit S. et al. Extreme oncoplastic surgery for multifocal/multicentric and locally advanced breast cancer. *Int J Breast Cancer* 2019;2019:4262589. DOI: 10.1155/2019/4262589

Вклад авторов

Е.А. Рассказова: анализ данных литературы, написание текста статьи;
А.Д. Зикиряходжаев, А.Д. Каприн: редактирование рукописи.

Authors' contributions

E.A. Rasskazova: analysis of literature data, writing the article;
A.D. Zikiryakhodzaev, A.D. Kaprin: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Д. Зикиряходжаев / A.D. Zikiryakhodzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Скрининг рака молочной железы у молодых женщин

Я.И. Кочеткова, О.П. Крашенков

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Контакты: Ярослава Игоревна Кочеткова doctorkochetkova@yandex.ru

Рак молочной железы является основной причиной смерти от злокачественных новообразований у женщин в возрасте до 40 лет. Однако организованный маммографический скрининг молодой здоровой женщины был признан большинством экспертов неэффективным. Настоящий обзор литературы посвящен современному представлению о рисках развития рака молочной железы у молодых женщин и возможному персонализированному подходу к выполнению скрининга у данной группы пациенток.

Ключевые слова: рак молочной железы, маммография, факторы риска, скрининг женщин группы высокого риска

Для цитирования: Кочеткова Я.И., Крашенков О.П. Скрининг рака молочной железы у молодых женщин. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):32–7. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-32-37

Breast cancer screening in young women

Ya.I. Kochetkova, O.P. Krashenkov

Central Clinical Hospital with Polyclinic, Administration of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

Contacts: Yaroslava Igorevna Kochetkova doctorkochetkova@yandex.ru

Breast cancer is the main cause of cancer death in women under the age of 40. However, the organized mammographic screening of a young healthy woman was recognized by most experts as ineffective. This article is a brief overview about understanding of the risks of developing breast cancer in young women and a possible personalized screening in this group of patients.

Keywords: breast cancer, mammography, risk factors, screening of high-risk women

For citation: Kochetkova Ya.I., Krashenkov O.P. Breast cancer screening in young women. Opuhohi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):32–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-32-37

Введение

Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) с каждым годом неуклонно возрастает на 1–2 %, и ежегодно в мире регистрируют >1 млн новых случаев РМЖ. В России он занимает 1-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женского населения, а у пациенток в возрасте до 40 лет является одной из основных причин смерти. В 2020 г. доля РМЖ составила 21,7 % всех случаев злокачественных новообразований у женщин, а в возрастной группе 30–59 лет данный показатель составил 28,9 %. Абсолютное число заболевших в 2020 г. – 64951

на 100 тыс. населения, при этом в возрасте 30–34 лет – 1289, а в возрасте 35–39 лет – 2726 (29,75 % от общего числа) на 100 тыс. населения. Абсолютное число умерших от РМЖ в 2020 г. составило 21462 (среди женского населения), при этом в возрастной группе 30–34 лет – 180 (17,39 % от общего числа), а в группе 35–39 лет – 405 (20,76 %) на 100 тыс. населения [1].

Однако в последние годы отмечается снижение доли запущенных стадий РМЖ благодаря программам скрининга с использованием маммографического обследования у женщин старше 40 лет, при этом у молодых пациенток отмечено выявление рака на более

поздних стадиях, зачастую при появлении симптоматики, что значительно ухудшает прогноз и увеличивает риск развития рецидива и отдаленных метастазов [2].

Рак молочной железы, выявляемый на начальных стадиях, имеет более благоприятный прогноз и высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости. Так, при I стадии 5-летняя общая выживаемость составляет >90 % при радикально проведенном лечении [3, 4].

Характеристика РМЖ у молодых пациенток

Данные литературы свидетельствуют о том, что РМЖ, возникающий у молодых пациенток, может отличаться от рака, возникающего у пожилых женщин. Опухоли, выявляемые у пациенток моложе 40 лет, имеют более агрессивное течение и худшие показатели выживаемости по сравнению с РМЖ, выявленным у пациенток старше 40 лет (отношение рисков (ОР) 1,52; доверительный интервал (ДИ) 1,37–1,74). Такие опухоли характеризуются большим размером опухолевого узла, большей степенью злокачественности (III степень), отсутствием экспрессии гормональных рецепторов, а также более частой инвазией в лимфатические узлы ($p < 0,01$) [5].

Пациентки в возрасте до 40 лет чаще имеют семейный анамнез РМЖ, чем пациентки старше 60 лет: 24 % против 17 % [6]. Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* увеличивают риск развития РМЖ в 5 раз, при этом в возрасте 35–39 лет отмечен максимальный пик диагностики РМЖ у носительниц мутаций *BRCA1* [7].

С учетом того, что пациентки молодого возраста относятся к трудоспособному населению, крайне важна их реабилитация как в физическом, так и в эмоциональном аспекте. Во многих исследованиях было продемонстрировано, что выполнение органосохраняющих операций на молочной железе по сравнению с мастэктомией повышает уровень психосоциального и сексуального благополучия пациенток [8].

Скрининг РМЖ

Известно, что РМЖ имеет бессимптомную фазу, которую можно обнаружить с помощью маммографии. Маммографический скрининг является чувствительным (от 77 до 95 %) специфичным (от 94 до 97 %) методом исследования и возможен к применению у большинства женщин [9]. Под скринингом подразумевается профилактическое обследование здоровых групп населения с целью выявления заболевания на ранней стадии.

До введения широкого маммографического скрининга в середине 1980-х годов уровень смертности от РМЖ в США оставался неизменным более 4 десятилетий. С 1990 г. уровень смертности от РМЖ снизился по меньшей мере на 38 %. Большая часть этих

изменений объясняется ранним выявлением заболевания с помощью маммографии. Множество рандомизированных исследований подтвердили, что маммографический скрининг значительно снижает смертность от РМЖ [10].

Основная цель скрининговых программ по раннему выявлению РМЖ — снижение показателей смертности от данного заболевания путем диагностики ранних стадий РМЖ. Скрининг на выявление злокачественных новообразований молочных желез проводится в возрасте от 40 до 75 лет включительно в виде маммографии обеих молочных желез в 2 проекциях с двойным прочтением рентгенограмм 1 раз в 2 года [11].

Отмечено снижение смертности на 15 % у женщин в возрасте от 39 до 49 лет при использовании маммографического скрининга (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,75–0,96). При этом у молодых женщин больше ложноположительных результатов маммографии, при которых есть необходимость выполнения дополнительных методов исследования, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез [12].

Среди женщин моложе 40 лет использование маммографического скрининга зачастую неэффективно, в первую очередь из-за более низкой вероятности развития РМЖ в данной возрастной группе [13], а также более плотной ткани молочной железы, характерной для молодых женщин, при которой применение маммографии ограничено. В данной группе возможно использование таких методов исследования, как УЗИ и контрастная МРТ молочных желез, которая, согласно данным Американской коллегии радиологов, является наиболее чувствительным методом для выявления рака у женщин группы высокого риска [14].

В датском исследовании оценили влияние организованного маммографического скрининга на смертность от РМЖ в зависимости от заболеваемости путем сравнения изменений смертности среди женщин, которым показан скрининг, с одновременными изменениями у молодых и пожилых женщин, которым он не показан. У женщин в возрастном диапазоне 55–74 лет при проведении скрининга отмечено снижение смертности на 1 % в год (ОР 0,99; 95 % ДИ 0,96–1,01) в течение 10-летнего периода (1997–2006 гг.). У женщин того же возраста в районах, где скрининг не проводился, смертность снижалась на 2 % в год (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,97–0,99) за тот же 10-летний период. У молодых женщин (возраст 35–55 лет) смертность от РМЖ в 1997–2006 гг. снижалась на 5 % в год (ОР 0,95; 95 % ДИ 0,92–0,98) в районах, где скрининг проводился, и на 6 % в год в районах, где скрининга не было (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,92–0,95). Авторами был сделан вывод, что снижение смертности от РМЖ, которое наблюдалось в регионах скрининга, было таким же или

меньшим, чем в районах, не подвергшихся скринингу, что скорее объясняется изменениями факторов риска и улучшением лечения, чем скрининговой маммографией, особенно в группе молодых пациенток [15].

Помимо пользы маммографии отмечено и ее пагубное воздействие. Так, за последнее время возросла частота гипердиагностики при маммографическом скрининге, под которой понимается обнаружение при скрининге опухолей, которые при отсутствии скрининга, возможно, никогда бы не прогрессировали, чтобы стать симптоматическими или угрожающими жизни. И в возрастной группе от 50 до 69 лет отмечена наибольшая польза от маммографического скрининга [12, 16]. Риск ложноположительной маммографии у женщин в возрасте от 50 до 69 лет в Европе, проходящих обследование раз в 2 года, составляет около 20 %, а риск выполнения биопсии из-за ложноположительного теста — 3 % [17]. В США этот риск еще выше, и 10-летний уровень ложноположительных результатов составляет 30 % [18]. Проблемы с ложноположительным тестом, помимо денежных затрат, заключаются и в ухудшении психологического благополучия и изменениях в поведении в отношении здоровья у женщин. Так, женщины с ложноположительными результатами чаще обращались за медицинской помощью, проводили дополнительные исследования и сообщали о снижении качества жизни [19].

Кроме того, проведение маммографии влечет за собой увеличение и заболеваемости РМЖ за счет выявления клинически неактивных форм, часть из которых могли бы быть диагностированы позже или не быть выявлены вовсе, а смерть возникает от других причин до того, как РМЖ проявится клинически [20]. Все это приводит к повышению нагрузки на систему здравоохранения, в том числе к увеличению финансовой составляющей.

Факторы риска развития РМЖ у молодых пациенток

Учитывая все вышеизложенные факты, несомненным остается то, что скрининг, особенно в молодом возрасте, должен быть персонализирован и проводиться только у пациенток с факторами риска.

Семейный анамнез РМЖ является одним из основных факторов риска развития данного вида опухоли, в особенности наличие мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* [21]. По данным разных авторов, частота наследственного РМЖ составляет от 5 до 15 % [7, 22]. При этом 25 % случаев наследственного рака возникают при мутациях в генах высокой пенетрантности, таких как *BRCA1* и *BRCA2*, в то время как мутации в других генах вызывают до 20 % случаев наследственного рака [23].

У носительниц мутации *BRCA1* к возрасту 70 лет риск возникновения РМЖ составляет 65 % (95 % ДИ 44–78), а риск возникновения рака яичников — 39 %

(95 % ДИ 18–54). Для мутации *BRCA2* риск развития РМЖ составляет 45 % (95 % ДИ 31–56), а рака яичников — 11 % (95 % ДИ 2,4–19,0) [21]. Вероятность дожить до 70 лет для женщин в общей популяции составляет 84 %, в то время как этот же показатель у носительниц мутаций *BRCA1* и *BRCA2* составляет 53 и 71 % соответственно [24].

Согласно данным Американского института радиологии, для женщин с генетической предрасположенностью к РМЖ ежегодную скрининговую маммографию рекомендуется начинать на 10 лет раньше, чем у пострадавшего от РМЖ родственника на момент постановки диагноза, но не ранее 30 лет [12].

Другим значимым фактором является радиация. Накопленные знания о риске развития РМЖ у женщин, связанного с радиацией, получены главным образом из эпидемиологических исследований пациентов, подвергшихся воздействию диагностического или терапевтического медицинского облучения, а также выживших после атомной бомбардировки в Японии. Риск развития злокачественных новообразований молочной железы увеличивается прямо пропорционально с увеличением дозы облучения грудной клетки [25].

В японском исследовании, в которое было включено 77 752 человека, переживших атомную бомбардировку, первичный рак был диагностирован у 14 048 участников, из которых 970 случаев составил РМЖ. Две злокачественные опухоли и более были выявлены у 1 088 человек, из них 61 случай пришелся на РМЖ. Был сделан вывод, что при дозе облучения ≥ 2 Гр относительный риск развития РМЖ составляет 6,42 (95 % ДИ 4,40–9,39), а риск развития 2-го РМЖ — 7,33 (95 % ДИ 2,61–20,59) [26].

При этом у женщин моложе 20 лет при облучении отмечается более высокий риск развития радиационно-ассоциированного РМЖ, чем у женщин, подвергшихся облучению в более старшем возрасте. Женщины старше 50 лет на момент облучения не имеют значимого повышения риска развития РМЖ [27].

Экзогенные гормоны, такие как оральные контрацептивы и заместительная гормональная терапия, также связаны с повышенным риском развития злокачественных новообразований молочной железы. В крупнейшем международном метаанализе, проведенном в 1996 г. (100 239 здоровых женщин и 53 297 больных РМЖ), было показано, что в период приема женщиной комбинированных оральных контрацептивов и в течение 10 лет после прекращения приема наблюдается небольшое увеличение относительного риска диагностики РМЖ (ОР 1,24; 95 % ДИ 1,15–1,33; $2p < 0,00001$). При этом при прекращении приема оральных контрацептивов через 10 лет и более риск развития РМЖ приближается к общепопуляционному (ОР 1,01; 95 % ДИ 0,96–1,05) [28]. Позже эти данные были подтверждены и в исследовании D.J. Hunter

и соавт. (1989–2001), в которое были включены 116 608 медицинских сестер в возрасте от 25 до 42 лет. За 1 246 967 человеко-лет наблюдения было диагностировано 1 344 случая инвазивного РМЖ. При приеме оральных контрацептивов отмечено повышение относительного риска развития РМЖ до 1,33 (95 % ДИ 1,03–1,73), который возрастает при более длительном приеме (8 лет и более) и составляет 1,42 (95 % ДИ 1,05–1,94). У пациенток, которые принимали оральные контрацептивы в прошлом, относительный риск развития РМЖ составил 1,12 (95 % ДИ 0,95–1,33). При этом возраст и другие факторы риска развития РМЖ существенно не влияли на риск развития РМЖ [29]. В исследовании L. Li и соавт. была показана связь между приемом гормональных контрацептивов и развитием трижды негативного РМЖ (ОР 1,21; 95 % ДИ 1,01–1,46; $p = 0,04$) [30].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) также повышает риск развития РМЖ. В крупнейшем китайском метаанализе, включавшем 47 публикаций из 35 исследований, в которых приняли участие 3 898 376 здоровых и 87 845 больных РМЖ женщин, было обнаружено, что при МГТ эстрогенами относительный риск развития РМЖ составил 1,14 (95 % ДИ 1,05–1,22), причем каждый год такая МГТ увеличивала ОР на 1,02 (95 % ДИ 1,02–1,02). При МГТ, содержащей эстрогены и прогестероны, относительный риск составил 1,76 (95 % ДИ 1,56–1,96) и каждый год терапии увеличивался на 1,08 (95 % ДИ 1,08–1,08) [31].

Отсутствие родов или поздние роды, отсутствие лактации также неблагоприятно сказываются на развитии РМЖ. В метаанализе Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer было показано, что у женщин с РМЖ в среднем было меньше родов, чем в контрольной группе (2,2 против 2,6). Кроме того, выявлено меньше рожениц с РМЖ, которые кормили грудью, чем в контрольной группе (71 % против 79 %), а их средняя продолжительность грудного вскармливания была короче (9,8 мес против 15,6 мес). ОР развития РМЖ снижался на 4,3 % (95 % ДИ 2,9–5,8; $p < 0,0001$) за каждые 12 мес грудного вскармливания в дополнение к снижению на 7,0 % (95 % ДИ 5,0–9,0; $p < 0,0001$) при каждом родоразрешении [32].

Все вышеперечисленные факторы могут служить источником информации для обсуждения и совместного принятия решения о необходимости скрининга с каждой пациенткой отдельно.

Самообследование: да или нет?

В течение многих лет самообследование молочных желез пропагандировалось как самый простой метод выявления РМЖ у женщин, который не отнимает много времени, не требует затрат, обеспечивает конфиденциальность и не включает инвазивные процедуры. Однако доказано, что самообследование не снижает

смертность от злокачественных новообразований молочной железы и неэффективно для выявления рака на более ранних стадиях заболевания у женщин с популяционным риском развития РМЖ [32, 34].

По результатам крупнейшего отечественного исследования, проведенного в рамках образовательной программы по самообследованию, в котором приняло участие 123 746 пациенток, было показано, что пункционная биопсия выполнялась чаще в группе самообследования (7,5 %) по сравнению с контрольной группой (3,5 %), $p < 0,01$. Также в группе самообследования частота выявления доброкачественных (1,1 %) и злокачественных (0,85 %) опухолей была выше, чем в контрольной группе (0,5 и 0,69 % соответственно), $p < 0,05$. При этом разница в выявлении опухоли на ранней стадии (T1N0M0, Tis) в основной и контрольной группах была незначительной – 23 и 17,6 % соответственно. Авторами также не было отмечено существенной разницы в показателях смертности в обеих группах [34].

В другом исследовании, в котором приняли участие 266 064 женщины, работающие на 519 фабриках в Шанхае, пациентки были случайным образом рандомизированы в 2 группы: группу, в которой женщины обучались самообследованию и активно его использовали (132 979 женщин), и контрольную группу (133 085 женщин). В основной группе было зарегистрировано 135 (0,10 %) случаев смерти от РМЖ, а в контрольной – 131 (0,10 %). Кумулятивные показатели смертности от РМЖ через 10–11 лет наблюдения были аналогичными в обеих группах (ОР 1,04; 95 % ДИ 0,82–1,33; $p = 0,72$). Кроме того, самообследование молочной железы увеличивало количество выполняемых маммографий и УЗИ и количество биопсий с отрицательным (доброкачественным) результатом [35].

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения не рекомендует использовать самообследование для общего применения. Возможно, что самообследование может быть уместно у женщин с высоким риском развития злокачественных новообразований молочных желез. Среди женщин с мутациями *BRCA* (средний возраст 47 лет, диапазон 28–67 лет) 67 % полностью согласились с тем, что самообследование молочных желез является важным способом выявления РМЖ, и почти все сочли, что оно обеспечивает важную связь с медицинской службой. Однако 10 % опрошенных сказали, что самообследование усиливает у них беспокойство. Из 71 (77 %) женщины, которые хотя бы изредка выполняли самообследование, 53 отметили, что регулярное самообследование дает им чувство контроля над заболеванием [36].

Заключение

Поскольку РМЖ остается ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований у молодых

женщин, и четкого алгоритма скрининга и выявления злокачественных новообразований на ранних стадиях не существует, а маммографический скрининг у пациенток молодого возраста, как и самообследование молочных желез, признан неэффективным, разработана специфических рекомендаций по раннему выявлению

РМЖ с учетом возрастных, биологических и психоэмоциональных особенностей молодых женщин является важным шагом в здравоохранении, в особенности у пациенток группы высокого риска развития злокачественных новообразований молочных желез.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
Malignant tumors in Russia in 2020 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2021. (In Russ.)
2. Kim I., Park S., Hwang H. et al. Clinical significance of age at the time of diagnosis among young breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2011;14(4):314–21. DOI: 10.4048/jbc.2011.14.4.314
3. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233–41. DOI: 10.1056/NEJMOA022152
4. Fisher S., Gao H. Survival in stage I–III breast cancer patients by surgical treatment in a publicly funded health care system. *Ann Oncol* 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdv107
5. Bharat A., Aft R.L., Gao F., Margenthaler J.A. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (≤ 40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol* 2009;100(3):248–51. DOI: 10.1002/jso.21268
6. Sidoni A., Cavaliere A., Bellezza G. et al. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *Breast* 2003;12(4):247–50. DOI: 10.1016/S0960-9776(03)00095-X
7. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, 2009. 281 с.
Lyubchenko L.N. Hereditary breast and/or ovarian cancer: DNA diagnostics, individual prognosis, treatment, and prevention. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences, 2009. 281 p. (In Russ.)
8. Hanson S., Lei X. Long-term quality of life in patients with breast cancer after breast conservation vs mastectomy and reconstruction. *JAMA* 2022;157(6):e220631. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.0631
9. Humphrey L., Chan B.K.S., Detlefsen S., Helfand M. Screening for breast cancer: systematic evidence review. *Ann Int Med* 2002. DOI: 10.1059/0003-4819-151-10-200911170-00009
10. Monticciolo D.L., Newell M.S., Hendrick R.E. et al. Breast cancer screening for average-risk women: recommendations from the ACR commission on breast imaging. *J Am Coll Radiol* 2017;14(9):1137–43. DOI: 10.1016/j.jacr.2017.06.001
11. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.
Benign Breast Dysplasia. Clinical Guideline. Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ.)
12. Nelson H., Tyne K., Naik A. et al. Screening for breast cancer: systematic evidence review update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med* 2009. DOI: 10.1059/0003-4819-151-10-200911170-00009
13. Siu A.L. Preventive Services Task Force Screening for breast cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Int Med* 2016;164:279–96. DOI: 10.7326/M15-2886
14. American College of Radiology, ACR. Appropriateness Criteria Palpable Breast Masses. Available at: <https://acsearch.acr.org/docs/69495/Narrative/>
15. Jorgensen K.J., Zahl P.H., Gjtzsche P.C. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *BMJ* 2010;340:c1241. DOI: 10.1136/bmj.c1241
16. Mandelblatt J.S., Cronin K.A., Bailey S. et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Int Med* 2009;151(10):738–47. DOI: 10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00010
17. Hofvind S., Ponti A., Patnick J. et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen* 2012;19 Suppl 1:57–66. DOI: 10.1258/jms.2012.012083
18. Elmore J.G., Barton M.B., Moceri V.M. et al. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *New Engl J Med* 1998;338(16):1089–96. DOI: 10.1056/NEJM199804163381601
19. Van der Steeg A.F.W., Keyzer-Dekker C.M., De Vries J., Roukema J.A. Effect of abnormal screening mammogram on quality of life. *Br J Surg* 2011;98:537–42. DOI: 10.1002/bjs.7386
20. Zahl P.H., Mælen J., Welch H.G. The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography. *Arch Intern Med* 2008;168:2311–6. DOI: 10.1001/archinte.168.21.2311
21. Antoniou A., Pharoah P., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117–30. DOI: 10.1086/375033
22. Dupont W.D., Page D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312(3):146–51. DOI: 10.1056/NEJM198501173120303
23. Melchor L., Benítez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet* 2013;132(8):845–63. DOI: 10.1007/s00439-013-1299-y
24. Kurian A.W., Sigal B.M., Plevritis S.K. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for *BRCA1/2* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2010;28:222–31. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.7991
25. Henderson T.O., Amsterdam A., Bhatia S. et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Int Med* 2010;152(7):444–55. DOI: 10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00009
26. Li C.I., Nishi N., McDougall J.A. et al. Relationship between radiation exposure and risk of second primary cancers among atomic bomb survivors. *Cancer Res* 2010;70(18):7187–98. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0276
27. Preston D.L., Mattson A.M., Holmberg E. et al. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002;158:220–35. DOI: 10.1667/0033-7587(2002)158[0220:REOB CR]2.0.CO;2

28. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347(9017):1713–27.
29. Hunter D.J., Colditz G.A., Hankinson S.E. et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2496–502. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0747
30. Li L., Zhong Y., Zhang H. et al. Association between oral contraceptive use as a risk factor and triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2017;7(1):76–80. DOI: 10.3892/mco.2017.1259
31. Wang K., Li F., Chen L. et al. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget* 2017;8(46):81109–24. DOI: 10.18632/oncotarget.20154
32. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328):187–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09454-0
33. Miller A., to T., Baines C., Wal C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(18):1490–9. DOI: 10.1093/JNCI/92.18.1490
34. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Моисеенко В.М. и др. Результаты проспективного рандомизированного исследования значения самообследования в раннем выявлении рака молочной железы. *Вопросы онкологии* 2003;(4):434–41. Semiglazov V.F., Manikhas A.G., Moiseenko V.M. et al. Role of self-examination in the early detection of breast cancer: results of a prospective randomized study. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2003;(4):434–41. (In Russ.)
35. Thomas D., Gao D. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1445–57. DOI: 10.1093/JNCI/94.19.1445
36. Spiegel T., Hill K., Warner E. The attitudes of women with *BRCA1* and *BRCA2* mutations toward clinical breast examinations and breast self-examinations. *Womens Health (Larchmt)* 2009;18(7):1019–24. DOI: 10.1089/jwh.2008.1076

ORCID авторов / ORCID of authorsЯ.И. Кочеткова / Ya.I. Kochetkova: <https://orcid.org/0000-0002-3830-7433>О.П. Крашенков / O.P. Krashenkov: <https://orcid.org/0000-0001-5695-4936>**Вклад авторов**

Я.И. Кочеткова: обзор публикаций по теме статьи, получение данных и их анализ, написание текста статьи;

О.П. Крашенков: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

Ya.I. Kochetkova: reviewing relevant publications, collecting and analysis of the data, writing the article;

O.P. Krashenkov: critical revision of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Выбор метода реконструкции при планировании лучевой терапии у больных раком молочной железы

И.М. Онофрийчук^{1, 2}, А.Д. Зикиряходжаев^{1, 2}, Э.К. Сарибекян¹, Д.Р. Ортабаева¹, М.Ю. Власова³,
Т.С. Бересток³

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Ирина Михайловна Онофрийчук Shirokikh-irina1@yandex.ru

В последние годы расширились показания к проведению адъювантной лучевой терапии вне зависимости от вида реконструкции у больных раком молочной железы. Перед хирургом и радиологом встала задача выбора оптимальной последовательности реконструкции железы, а также снижения риска развития последующих осложнений. Лучевая терапия является одним из основных факторов, который может привести к развитию осложнений на реконструируемой с помощью эндопротеза молочной железе, и наоборот, имплант может создавать технические сложности для радиолога, препятствуя правильной доставке необходимой дозы облучения. Важной и общей междисциплинарной целью для онкологов и радиологов является сведение к минимуму частоты развития таких осложнений. В данной статье проанализирован международный опыт работы известных онкологических центров, а также 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, где авторами выполнен анализ выбора метода реконструкции молочной железы в группе пациенток, получивших лучевую терапию после операции, и даны соответствующие рекомендации насчет того, какой же метод в данном случае является более предпочтительным.

Ключевые слова: рак молочной железы, одномоментная реконструкция молочной железы, экспандер, мастэктомия, лучевая терапия, капсулярная контрактура, полиуретановый имплант

Для цитирования: Онофрийчук И.М., Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К. и др. Выбор метода реконструкции при планировании лучевой терапии у больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):38–42. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-38-42

Choosing a breast reconstruction method when planning radiotherapy in breast cancer patients

I.M. Onofriychuk^{1, 2}, A.D. Zikiryakhodzhayev^{1, 2}, E.K. Saribekyan¹, D.R. Ortabaeva¹, M.Yu. Vlasova³, T.S. Berestok³

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Irina Mikhaylovna Onofriychuk Shirokikh-irina1@yandex.ru

The list of indications to adjuvant radiation therapy for breast cancer patients was extended in recent years, regardless of the type of reconstruction. Surgeons and radiologists have to choose the most appropriate sequence of reconstruction and to reduce the risk of complications. Radiotherapy is one of the main factors causing complications in patients undergoing breast reconstruction, and vice versa, the implant might hinder radiotherapy, preventing proper delivery of the required radiation dose. Both oncologists and radiologists try to reduce the incidence of complications, which is an important interdisciplinary aim. This article investigates international experience of well-known cancer centers

and experience of the Department of Oncology and Reconstructive Breast and Skin Surgery, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia. We analyzed the choice of the breast reconstruction method in patients undergoing radiotherapy after surgery and developed recommendations for choosing an optimal method of reconstructive surgery.

Keywords: breast cancer, simultaneous breast reconstruction, expander, mastectomy, radiotherapy, capsular contracture, polyurethane implant

For citation: Onofriyukh I. M., Zikiryakhodzhayev A. D., Saribekyan E. K. et al. Choosing a breast reconstruction method when planning radiotherapy in breast cancer patients. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):38–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-38-42

Введение

В настоящее время даже с учетом достижений современной онкологии и индивидуального подхода к выбору метода лечения рака молочной железы (РМЖ), основывающегося на полном определении молекулярно-биологических характеристик опухоли, хирургическое лечение по-прежнему играет важную роль на всем пути маршрутизации пациента. Достаточно часто при отсутствии возможности сохранения молочной железы мастэктомия является единственной возможной операцией, которую можно выполнить пациентке.

Ежегодно средний возраст больных РМЖ снижается. Молодой возраст как фактор риска, более агрессивная природа опухоли и другие факторы, имеющие место у пациенток данной группы, позволяют выделить таких больных в отдельную группу «очень молодых пациенток» (*very young women*), куда входят больные в возрасте до 35 лет, доля которых, по данным разных авторов, достигает 2,6–7,5 % в общей популяции пациенток с диагнозом РМЖ [1–3]. В данной группе больных, а также в группе пациенток в возрасте до 60 лет выполнение мастэктомии является грубой физической травмой и причиной различных психоэмоциональных нарушений. Таким образом, реконструктивно-пластическая хирургия молочной железы является неотъемлемой частью современной онкологии и помогает достичь реабилитации пациентки в кратчайшие сроки [4].

Большое количество различных видов реконструктивно-пластических операций сопряжено с разнообразием послеоперационных осложнений, что зачастую приводит к неудовлетворительному конечному результату реконструкции и является причиной повторного хирургического вмешательства. Перед хирургами стоит важная задача, включающая снижение риска развития послеоперационных осложнений, усовершенствование методов реконструкции, мультидисциплинарный подход и тесное сотрудничество с радиологами, в частности для уменьшения риска возникновения капсулярной контрактуры, протрузии или экстррузии эндопротеза после проведения лучевой терапии (ЛТ).

Так, в настоящее время, согласно международным критериям NCCN 2020 (National Comprehensive Cancer

Network) [5], ЛТ после реконструкции молочной железы рекомендована в следующих случаях: при размере опухоли >5 см, наличии >4 измененных метастатических лимфатических узлов, близком расположении кожи, положительном крае резекции; при размере опухоли <5 см и наличии <4 измененных лимфатических узлов, а также в индивидуальном порядке может быть рассмотрен вопрос проведения ЛТ. Во многих крупных исследованиях у пациенток после ЛТ отмечаются более низкий риск развития локорегионарного рецидива и значительное повышение общей выживаемости [6, 7]. Следует отметить, что это общее правило исключает группу пациенток, которым одномоментная реконструкция не может быть выполнена, например пациенток с отечно-инфильтративной формой РМЖ [8].

Современные технические возможности планирования ЛТ и совершенствование необходимого оборудования позволили минимизировать риск развития осложнений после данного вида лечения.

Существует большое количество исследований, оценивающих риск развития осложнений после ЛТ. В литературе описано крупномасштабное исследование MSKCC [9], сравнивавшее данные пациенток, получивших ЛТ после реконструкции молочной железы, и пациенток без проведения ЛТ. Авторами описана единственная проблема в контексте «имплант – ЛТ», связанная с планированием облучения на парастеральную зону, так как в данном случае отмечается отрицательное влияние на исход реконструктивно-пластического вмешательства.

В следующем крупном многоцентровом исследовании MROC [10] был выполнен анализ риска развития осложнений у больных РМЖ после одномоментной реконструкции с последующей ЛТ ($n = 622$) и без нее ($n = 1625$). По результатам исследования выявлено, что как минимум через 2 года возникало 1 осложнение у 38,9 % пациенток с реконструкцией имплантом/экспандером после ЛТ, а также у 25,6 % больных с реконструкцией аутологичными лоскутами. Среди пациенток без ЛТ отмечены 21,8 % случаев осложнений в группе пациенток с реконструкцией имплантом/экспандером и 28,3 % – в группе пациенток с аутологичной реконструкцией. Удовлетворенность эстетическим результатом в группе пациенток с ЛТ составила 40,2

(95 % доверительный интервал (ДИ) 1/4 55,2) против 53,6 (95 % ДИ 1/4 67,4) в группе пациенток без ЛТ. Таким образом, по данным исследования, ЛТ оказывала наибольшее влияние на неудачный исход реконструкции и неудовлетворенность эстетическим результатом.

Ряд авторов предпочитают выполнение двухэтапной реконструкции при планировании ЛТ в плане комплексного лечения РМЖ. Однако в данном случае перед хирургом встает ряд важных проблем: 1) сроки проведения ЛТ и достижения полной тканевой экспансии; 2) металлический порт экспандера дополнительно вызывает проблемы при планировании ЛТ; 3) необходимость проведения 2-го этапа хирургического лечения — замены тканевого экспандера на имплант.

В опубликованном систематическом обзоре в известном издании Lancet [11] авторы оценили возможность выбора реконструкции с учетом воздействия ЛТ после операции. В исследование было включено 594 пациентки с одномоментной реконструкцией имплантом и 562 пациентки с реконструкцией экспандером, в каждом случае выполнялась ЛТ после операции. В ходе исследования выявлено, что риск неудачного исхода реконструкции составил 0–18 % в группе пациенток с одномоментной реконструкцией имплантом и 4,8–40,0 % в группе пациенток с двухэтапной реконструкцией.

В другом итальянском исследовании [12] сравнили аналогичные группы: 294 случая реконструкции молочной железы, из которых у 70 пациенток реконструкция выполнялась с помощью одномоментной установки импланта, и 224 случая двухэтапных реконструкций. По результатам анализа частота осложнений в обеих группах была сопоставимой: 17,2 % против 18,3 % соответственно. Однако если авторы учитывали осложнения, возникшие в группе пациенток, получивших ЛТ, частота осложнений в группе двухэтапных реконструкций была гораздо выше — 31,8 % против 20,0 %. Таким образом, большинство реконструктивных онкологов предпочитают выполнение реконструкции молочной железы с помощью одного хирургического этапа (one-stage reconstruction), так как в большинстве описанных случаев это позволяет снизить риск развития осложнений в последующем послеоперационном периоде.

Цель настоящего исследования — анализ выбора метода реконструкции молочной железы в группе пациенток, получивших ЛТ после операции

Материалы и методы

В отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр ра-

диологии» Минздрава России за период с 2013 по 2021 г. было выполнено 77 двухэтапных реконструкций молочной железы с применением тканевого экспандера и 135 одномоментных реконструкций с применением полиуретанового импланта. Всем пациенткам в послеоперационном периоде выполнялась дистанционная ЛТ в суммарной очаговой дозе 45 Гр в условиях одного учреждения. Средний период наблюдения составил $24,61 \pm 4,22$ мес.

Результаты

Выполнен анализ риска развития осложнений. В ходе исследования обнаружено, что наиболее частым осложнением в обеих группах явилось развитие капсулярной контрактуры. Капсулярная контрактура (III, IV степени по Beker) возникла у 27 (35 %) пациенток с двухэтапной реконструкцией и у 40 (29 %) пациенток с одномоментной реконструкцией. При двухэтапной реконструкции в 24 (31,1 %) случаях произошла протрузия эндопротеза, в то время как при одномоментной реконструкции — в 10 (7,4 %) случаях.

Обсуждение

Таким образом, при применении техники двухэтапной реконструкции в условиях обязательного проведения послеоперационной ЛТ в 31,1 % случаев потребовалась повторная операция в связи с протрузией эндопротеза, в то время как при одномоментной реконструкции — в 7,4 % случаев. Также в группе двухэтапной реконструкции наиболее часто встречался неудовлетворительный эстетический результат реконструкции в связи с развившейся выраженной капсулярной контрактурой.

Выводы

Хирургия молочной железы, как и вся медицина, не стоит на месте, она стремительными темпами эволюционирует, и хирурги-онкологи разрабатывают новые техники операций, дополнительных укрытий, технологии облучения реконструированных молочных желез, чтобы минимизировать послеоперационные осложнения в ходе комплексной терапии злокачественных новообразований молочной железы, а также улучшить эстетический результат операции. По результатам анализа международных исследований, а также собственного опыта 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 мы можем сделать вывод, что на сегодняшний день онкологу стоит прибегать к одномоментной реконструкции молочной железы при предоставлении такой возможности согласно онкологическим принципам. Данная

методика помогает достичь лучшего эстетического результата после лечения РМЖ и зачастую позволяет избежать повторного хирургического вмешательства,

а активное междисциплинарное сотрудничество онколога и радиолога позволит снизить до минимума риск развития послелучевых осложнений.

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

1. Freedman R.A., Partridge A.H. Management of breast cancer in very young women. *Breast* 2013;22(Suppl 2):S176–9. DOI: 10.1016/j.breast.2013.07.034
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. *Вестник РОНЦ* 2006;17(3):132. Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2004. *Bulletin of Blokhin Russian Cancer Research Center* 2006;17(3):132. (In Russ.)
3. Кравченко Д.Н., Пароконная А.А., Нечушкин М.И. и др. Рак молочной железы у больных молодого возраста. Особенности прогноза и адъювантной гормонотерапии (обзор литературы). *Клиническая практика* 2017;(4):66–75.
4. Власова М.Ю., Зирияходжаев А.Д., Решетов И.В. и др. Препекторальная установка полиуретанового имплантата после подкожной мастэктомии у больных раком молочной железы. *Исследования и практика в медицине* 2020;7(3):63–73. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-6 Vlasova M.Yu., Zikiryakhodzhayev A.D., Reshetov I.V. et al. Prepectoral breast reconstruction using polyurethane implants after subcutaneous mastectomy in patients with breast cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research'n Practical Medicine Journal* 2020;(7):3–73. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-6
5. Клинические рекомендации Американского общества онкологов по лечению злокачественных новообразований в 2021 г. Доступно по: <https://www.nccn.org> Clinical guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on cancer treatment, 2021. Available at: <https://www.nccn.org>. (In Russ.)
6. Truong P.T., Woodward W.A., Buchholz T.A. Optimizing locoregional control and survival for women with breast cancer: A review of current developments in postmastectomy radiotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(2):205–16.
7. Barry M., Kell M.R. Radiotherapy and breast reconstruction: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011;12(1):15–22.
8. Широких И.М. Использование аутологических, биологических и синтетических материалов в реконструктивной хирургии при раке молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. С. 8. Shirokikh I.M. Utility of autologous, biological, and synthetic materials in reconstructive surgery for breast cancer. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2019. P. 8. (In Russ.)
9. Ohri N., Cordeiro P., Keam J. et al. Quantifying the impact of immediate reconstruction in postmastectomy radiation: a large, dose-volume histogram-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(2):e153–9.
10. Wilkins E., Hamill J., Kim H. et al. Complications in postmastectomy breast reconstruction: One-year outcomes of the mastectomy reconstruction outcomes Consortium (MROC) Study. *Ann Surg* 2018;267(1):164–70. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002033
11. Ho A., Hu Z., Mehrara B. et al. Radiotherapy in the setting of breast reconstruction: types, techniques, and timing. *Lancet Oncol* 2017;18(12):e742–e753. DOI: 10.1016/S1473-2045(17)30617-4
12. Riggio E., Toffoli E., Tartaglione C. et al. Local safety of immediate reconstruction during primary treatment of breast cancer. Direct-to-implant versus expander-based surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2019;72(2):232–42. DOI: 10.1016/j.bjps.2018.10.016

ORCID авторов / ORCID of authors

И.М. Онофрийчук / I.M. Onofriychuk: <https://orcid.org/0000-0003-1742-3205>
 А.Д. Зирияходжаев / A.D. Zikiryakhodzhayev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>
 Э.К. Сарибекян / E.K. Saribekyan: <https://orcid.org/0000-0002-1559-1304>
 Д.Р. Ортабаева / D.R. Ortabaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9146-7201>
 М.Ю. Власова / M.Yu. Vlasova: <https://orcid.org/0000-0001-7502-2288>
 Т.С. Бересток / T.S. Berestok: <https://orcid.org/0000-0002-7261-8956>

Вклад авторов

И.М. Онофрийчук: написание статьи;
 А.Д. Зирияходжаев, Э.К. Сарибекян: руководство исследованием;
 Д.Р. Ортабаева, Т.С. Бересток: обработка материала;
 М.Ю. Власова: сбор данных.

Authors' contributions

I.M. Onofriychuk: writing the article;
 A.D. Zikiryakhodzhayev, E.K. Saribekyan: managing the study;
 D.R. Ortabaeva, T.S. Berestok: processing the material;
 M.Yu. Vlasova: collecting the data.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-43-51



Интраоперационная оценка краев резекции с использованием цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision)

Я.И. Бондарчук, Е.К. Жильцова, П.В. Криворотко, Р.С. Песоцкий, А.С. Емельянов, Т.Т. Табагуа, Л.П. Гиголаева, С.С. Ерещенко, А.В. Комяхов, К.С. Николаев, К.Ю. Зернов, В.В. Семиглазов, Р.М. Палтуев, В.В. Моргада, Л.Ф. Шайхелисламова, Д.А. Еналдиева, Н.С. Амиров, В.С. Чаннов, А.С. Артемьева, А.В. Черная, Р.Х. Ульянова, В.Ф. Семиглазов

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

Контакты: Яна Игоревна Бондарчук yana_bondarchuk_2015@mail.ru

Введение. Хирургический метод является основным в комплексном и комбинированном подходе к лечению раннего рака молочной железы. Как известно, чистота краев резекции является главным показателем онкологической безопасности проведенной органосохраняющей операции (ОСО). Наличие опухолевых клеток в исследуемых краях является одним из предикторов развития местного рецидива после ОСО у больных раком молочной железы. В настоящее время сохраняется необходимость поиска надежного и быстрого метода интраоперационной оценки статуса краев резекции. Альтернативой срочному гистологическому исследованию выступает интраоперационная оценка статуса краев резекции с использованием цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision), дающая оптимальный объем информации об адекватности выполненного хирургического вмешательства.

Цель исследования – оценить диагностические возможности цифровой двухпозиционной секторографии Faxitron PathVision в интраоперационной оценке статуса краев резекции после проведенного хирургического лечения в сравнении с плановым гистологическим исследованием.

Материалы и методы. Проанализировано 368 выполненных ОСО, пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от проведения неоадьювантной химиотерапии. Первую группу составили 236 пациенток, не получавших неоадьювантную химиотерапию до оперативного этапа лечения, 2-я группа включила 132 пациентки, которым проводилась неоадьювантная химиотерапия. Выполнялся подгрупповой анализ частоты выявления положительных краев резекции (R1) с применением интраоперационной оценки краев резекции на рентгеновском аппарате Faxitron PathVision и без применения данной методики. После каждой проведенной ОСО при плановом гистологическом исследовании оценивались края резекции на предмет наличия опухолевых клеток и анализировалась частота выполнения повторных операций при обнаружении R1.

Результаты. Из 368 исследуемых анатомических препаратов после ОСО R1 обнаружен в 25 случаях, что составило 6,8 %. Из 236 пациенток 1-й группы после ОСО R1 обнаружен в 20 случаях, что составило 8,5 %. Из 132 проведенных операций во 2-й группе в 5 (3,8 %) случаях обнаружено наличие R1. Реоперации были выполнены в 13 случаях, при повторном патоморфологическом исследовании опухолевые клетки обнаружены в 3 случаях в подгруппе пациенток, которым не проводилась интраоперационная оценка на рентгеновском аппарате Faxitron PathVision.

Выводы. Оценивая результаты нашего исследования, можно сделать вывод о положительном опыте проведения ОСО и интраоперационной оценки с использованием цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision) и низкой частоте R1 (3,8 %) по сравнению с отказом от проведения данной методики (8,5 %).

Ключевые слова: органосохраняющие операции, рак молочной железы, края резекции, цифровая двухпозиционная секторография (Faxitron PathVision)

Для цитирования: Бондарчук Я.И., Жильцова Е.К., Криворотко П.В. и др. Интраоперационная оценка краев резекции с использованием цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision). Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):43–51. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-43-51

Intraoperative evaluation of the resection margin with the usage of digital two-point sectorography (Faxitron PathVision)

Ya.I. Bondarchuk, E.K. Zhiltsova, P.V. Krivorotko, R.S. Pesotskiy, A.S. Emelyanov, T.T. Tabagua, L.P. Gigolaeva, S.S. Yereshchenko, A.V. Komyakhov, K.S. Nikolaev, K. Yu. Zernov, V.V. Semiglazov, R.M. Paltuev, V.V. Mortada,

L.F. Shaykhelislamova, D.A. Enaldieva, N.S. Amirov, V.S. Channov, A.S. Artemyeva, A.V. Chernaya, R.Kh. Ulyanova, V.F. Semiglazov

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

Contacts: Yana Igorevna Bondarchuk yana_bondarchuk_2015@mail.ru

Background. Surgery is fundamental in complex and combined approach in the treatment of the early breast cancer. It is a common fact, that absence of tumor cells in the resection margin is the main indicator of oncological safety of the breast-conserving surgery (BCS). The presence of tumor cells in examined margin is the predictor of local recurrence after BCS for breast cancer. Currently the clinical need for precise and fast method of intraoperative assessment of the resection margin status is kept. Intraoperative evaluation of the resection margin with the usage of digital two-point sectorography (Faxitron PathVision) appeared as the alternative to intraoperative histological examination, providing the optimum size of the information about adequacy of the carried out surgical treatment.

Aim. To evaluate diagnostic features of the digital two-point sectorography Faxitron PathVision in the intraoperative assessment of the resection margin status after the surgical treatment in comparison with planned histologic examination.

Materials and methods. 368 conducted conservative surgeries were analyzed; patients were divided in two groups depending on neoadjuvant chemotherapy. The first group of patients included 236 patients, who didn't receive neoadjuvant chemotherapy before surgery; second group included 132 patients, who received neoadjuvant chemotherapy. Subset analysis of detection rate of the positive resection margin (R1) was carried out with the usage of the intraoperative assessment of the resection margin on the X-ray device Faxitron PathVision or without this method. After each BCS resection margin status was assessed on planned histologic examination for the presence of the tumor cells, with subsequent analysis of the frequency of reoperations when R1 was found.

Results. In 368 tested surgical specimens after BCS R1 was found in 25 cases, which is 6.8 %. From 236 patients in the first group after BCS R1 was found in 20 cases, which is 8.5 %; from 132 conducted operations in the second group in 5 (3.8 %) cases the presence of R1 is found. Reoperations were performed in 13 cases and tumor cells were found in 3 cases in the subgroup which didn't receive intraoperative assessment with X-ray device Faxitron PathVision.

Conclusions. Assessing the results of our study we can make a conclusion about the positive experience of performing BCS and intraoperative evaluation of the resection margin with the usage of the digital two-point sectorography (Faxitron PathVision) and low frequency of R1 (3.8 %) in comparison with absence of this method (8.5 %).

Keywords: conservative surgery, breast cancer, resection margin, intraoperative valuation, digital two-point sectorography (Faxitron PathVision)

For citation: Bondarchuk Y.I., Zhiltsova E.K., Krivorotko P.V. et al. Intraoperative evaluation of the resection margin with the usage of digital two-point sectorography (Faxitron PathVision). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(4):43–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-43-51

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию среди злокачественных новообразований у женщин. Показатель заболеваемости в 2020 г. составил 21,7 %, средний возраст при выявлении и среднегодовой темп прироста заболеваемости — 61,0 и 1,96 % соответственно. По Санкт-Петербургу абсолютное число заболевших женщин в 2020 г. составило 2947 [1].

Хирургический метод является основным в комплексном и комбинированном подходе к лечению раннего РМЖ. Развитие современных программ раннего выявления РМЖ, совершенствование протоколов системной терапии и проведение послеоперационной лучевой терапии создают условия для более широкого выполнения органосохраняющих операций (ОСО) без ухудшения местного контроля и отдаленных результатов.

Выполнение ОСО стало возможным благодаря многочисленным проведенным исследованиям,

в которых оценивались результаты лечения в зависимости от выбранной хирургической стратегии. Наиболее крупное первое исследование NSABP B-06, проведенное В. Fisher и соавт. в 2002 г., включало 1851 женщину. Результаты исследования не продемонстрировали значимой разницы в показателях безрецидивной и общей выживаемости после мастэктомии и ОСО. ОСО с послеоперационной адьювантной лучевой терапией стали «золотым стандартом» лечения подавляющего большинства пациенток с ранними стадиями РМЖ [2]. F. Magnoni и соавт. в 2022 г. сравнили группу пациенток, подвергшихся ОСО, и группу пациенток с радикальной мастэктомией со средним сроком наблюдения 8,4 года, в исследование вошло 9710 пациенток. Анализ подгрупп не показал статистически значимых отличий в выживаемости ОСО по сравнению с мастэктомиями [3].

Чистота краев резекции — главный показатель онкологической безопасности проведенной ОСО. Наличие опухолевых клеток в исследуемых краях удаленного

препарата является одним из основных факторов развития местного рецидива после ОСО у больных РМЖ [4]. Стандартным хирургическим лечением при обнаружении положительного края резекции (R1) является проведение повторного оперативного вмешательства в объеме реиссечения краев для удаления остаточной опухоли. Сообщалось, что частота реопераций составляла около 30 % [5]. Метаанализ A. Bodilsen и соавт. (2015) с участием 12656 женщин показал, что нерадикальное хирургическое вмешательство было связано с повышенным риском увеличения частоты рецидивов ипсилатерального РМЖ (отношение рисков (ОР) 2,97; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,57–5,62). Однако не было замечено разницы в общей выживаемости в 2 сравниваемых группах в зависимости от проведения повторной операции или отказа от нее ($p = 0,96$) [6].

Основополагающими целями ОСО считаются достижение хорошего эстетического результата и, по возможности, минимизация объема удаленной ткани вокруг опухоли. Если это невыполнимо, проведение ОСО теряет смысл [7].

На сегодняшний день стандартом определения оптимального хирургического края при ОСО являются рекомендации мультидисциплинарной консенсусной комиссии SSO-ASTRO-ASCO, опубликованные в 2016 г. На основании большого метаанализа 20 исследований (7883 включенных больных) было выявлено 865 (8,3 %) случаев местного рецидива, оптимальный хирургический край определили как «отсутствие красящих веществ на опухоли» (no ink on tumor cells) для инвазивного РМЖ. Учитывая различия в характере роста и проведении системной терапии, дополнительный «запас» в 2 мм минимизирует риск развития местного рецидива у женщин с протоковой карциномой *in situ*, подвергшихся ОСО и послеоперационной лучевой терапии. При медиане наблюдения 78,3 мес отрицательные края резекции уменьшили риск развития локального рецидива примерно на 50 %. Более широкие отрицательные края не улучшали локальный контроль инвазивного РМЖ или протокового рака *in situ* [8].

В 2017 г. панелью экспертов St. Gallen поднимался вопрос об объеме удаляемых тканей при органосохраняющем лечении пациентов после проведения неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). Эксперты пришли к выводу, что при достижении полного или частичного регресса опухоли должна выполняться резекция остаточной опухоли, а не исходной области расположения опухолевого образования; 28 % участников были за более крупные (≥ 2 мм) границы ширины хирургических краев при мультифокальном резидуальном заболевании (при рассеянном типе опухолевого регресса). Это позволяет достичь надежного локорегионального контроля и снижает травматизацию тканей

молочной железы, обеспечивая хорошие эстетические результаты [9].

В последнее десятилетие хирургическое лечение РМЖ стремится к более рациональному подходу, хирурги направляют свои усилия на полное удаление опухоли, при этом уменьшая объем удаляемой здоровой ткани молочной железы. Это способствует улучшению функциональных и эстетических результатов лечения и, следовательно, повышению качества жизни пациенток. В настоящее время используются различные инвазивные и неинвазивные диагностические методы, помогающие хирургам определить точную локализацию опухоли, что позволяет уменьшить объем забираемых тканей вокруг опухолевого узла. Выбор метода зависит от стандартов, принятых в медицинском учреждении, и доступных технологий.

Несмотря на существование таких методик оценки краев резекции, как срочное цитологическое и гистологическое исследование, использование метода «бритых» краев, частота выявляемых R1 остается высокой. Кроме того, срочное гистологическое исследование имеет ряд недостатков, включая трудоемкую подготовку материала, необходимость в квалифицированном персонале патоморфологической лаборатории, большие временные затраты на исследование и высокую неинформативность в оценке краев резекции [10, 11].

В настоящее время сохраняется необходимость поиска надежного метода интраоперационной оценки краев при выполнении ОСО, который своевременно ответит на вопрос о необходимости доиссечения краев, что поможет избежать повторных реопераций после заключительного патоморфологического исследования. Альтернативой срочному гистологическому исследованию явилась интраоперационная оценка статуса краев резекции с использованием цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision). Применение данной методики, по данным литературы, позволило снизить частоту повторных хирургических вмешательств более чем в 2 раза — с 12 до 5 %. Преимущество данного метода исследования заключается в том, что не требуется компрессия препарата (в отличие от стационарного маммографа), что позволяет быстро и полноценно оценить отношение опухолевого узла к краям резекции. При интраоперационной оценке может быть выполнено немедленное доиссечение подозрительного участка, приводящее к чистым краям резекции без опухоли при плановом патоморфологическом исследовании [12].

Многие медицинские учреждения, оснащенные визуализирующими инструментами обследования, выполняют рентгеновскую секторографию на маммографическом аппарате для интраоперационной оценки состояния краев удаленного сектора молочной железы. Однако в исследовании R.A. Graham и соавт.

(2002) проводилось сравнение измеряемых переднего и заднего диаметров образцов молочной железы в операционной и патоморфологическом отделении, и был выявлен интересный факт: на момент оценки краев резекции 46 % объема образца было потеряно, и этот показатель увеличивался с использованием рентгеновского маммографического устройства путем сжатия образцов [13].

Также выполнение цифровой двухпозиционной секторографии Faxitron PathVision более эффективно в интерпретации рентгеновского снимка обычной секторографии на маммографическом аппарате (рис. 1) при выявлении наличия микрокальцинатов и искажений вблизи краев удаленного сектора, что позволяет точнее выбирать ткань для микроскопической оценки [14]. Чувствительность метода варьирует от 78,6 до 85,6 % для увеличения 1,0–2,0:1,0 со специфичностью 100 %. Таким образом, методика является несовершенной, но дающей хирургам оптимальный объем информации для оценки адекватности выполненного хирургического вмешательства и принятия решения о целесообразности проведения интраоперационного доиссечения тканей молочной железы [15].

Целями настоящего исследования являются оценка и анализ проведенного органосохраняющего хирургического лечения у пациенток с диагнозом РМЖ с помощью интраоперационного контроля с использованием аппарата Faxitron PathVision. Проводился сравнительный анализ интраоперационной оценки краев при выполнении цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision) с плановым гистологическим исследованием.



Рис. 1. Интраоперационное применение рентгеновской секторографии на маммографическом аппарате

Fig. 1. Intraoperative the usage of X-ray sectorography on a mammography device

Материалы и методы

Мы делимся собственным опытом применения аппарата Faxitron PathVision для интраоперационного контроля и оценки чистоты краев резекции проведенных ОСО в отделении опухолей и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы. Хирургическое лечение проводилось в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» в период с мая 2021 г. по настоящее время.

Органосохраняющая операция молочной железы была выполнена 368 пациенткам. Интраоперационная оценка краев резекции на аппарате Faxitron PathVision проведена 120 (32,6 %) пациенткам. Группа, в которой не применялась данная методика, составила 248 (67,4 %) пациенток. Органосохраняющая резекция подразумевала удаление ткани железы с опухолевым новообразованием, замещение утраченного объема собственными тканями с использованием ротации и перемещения лоскутов с возможной симметризирующей операцией на противоположной молочной железе. Главной целью являлось радикальное удаление опухолевого узла в пределах здоровых тканей молочной железы с достижением желаемых эстетических результатов. Также пациенткам выполнялась биопсия сторожевого лимфатического узла или, по показаниям, подмышечная лимфаденэктомия. Во всех случаях интраоперационно в проекции ложа опухолевого узла хирурги устанавливали рентгеноконтрастные клипсы для последующего адекватного планирования лучевой терапии (boost) на ложе опухолевого узла. Наряду с лучевым лечением больные по показаниям получали химио- и гормонотерапию согласно отечественным клиническим рекомендациям [16].

Средний возраст женщин, включенных в анализ, составлял $47,4 \pm 1,4$ года.

При анализе чистоты краев резекции пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от проведения НАХТ перед хирургическим этапом лечения. Первая группа составила 236 пациенток, не получавших НАХТ до оперативного этапа лечения, 2-я группа включила 132 пациентки, которым проводилась НАХТ. В каждой анализируемой группе проводился подгрупповой анализ частоты наличия R1, пациентки были подразделены на 2 подгруппы: с применением интраоперационной оценки краев резекции на рентгеновском аппарате Faxitron PathVision или без применения данной методики.

Мультицентричность опухолевых узлов с выявленными R1 в 1-й группе отмечена в 3 случаях, во 2-й группе ее не было обнаружено.

Все удаленные макропрепараты молочной железы были правильно промаркированы хирургами путем отметки соответствующих краев резекции шовным материалом и красящими веществами с использованием

6 разных цветов для каждого края в соответствии с общепринятым регламентом, совместно с отделением патоморфологии (рис. 2, 3). Выполнялся рентгеновский снимок в 2 проекциях, в случае визуального оценивания близкого (опухоль в пределах 2 мм и менее от края разреза) расположения опухолевого узла на Faxitron PathVision (рис. 4) выполнялось доиссечение подозрительного участка резекции и проводилась



Рис. 2. Маркировка краев резекции сектора молочной железы красителями

Fig. 2. Marking of resection margins with dyes

маркировка «истинного края» красителем. Рентгенологическими визуальными признаками опухолевого роста в крае резекции являлись наличие опухолевого узла и искажений (лучистых контуров опухоли) вблизи резецируемого участка и видимая распространенность микрокальцинатов при наличии внутрипротокового компонента (рис. 5).

После проведения ОСО выполнялось плановое морфологическое исследование краев резекций. К преимуществам данного метода относятся точность и эффективность исследования, к недостатку – продолжительность, которая составляет от 7 до 10 дней. Патоморфолог при изучении препарата указывал макро- и микроскопическое расположение опухоли от краев резекции. Препараты готовили таким образом, чтобы визуализировалось расстояние от края опухоли до границы хирургического препарата и ширина резекции, которая определяет риск местного рецидива. При описании макропрепарата патологоанатом отмечал расстояние от опухолевого узла до краев резекции (медиальный, латеральный, передний, задний, верхний и нижний). В патологоанатомическом заключении при микроскопическом описании в случае выявления R1 патологоанатом обязательно указывал, в каком крае и на каком протяжении препарата найдены опухолевые клетки инвазивного рака или протокового рака *in situ*.

При обнаружении патологами окрашенных опухолевых клеток в фиксированном в формалине препарате перед хирургами вставал вопрос о дальнейшей тактике лечения. При подтверждении статуса R1

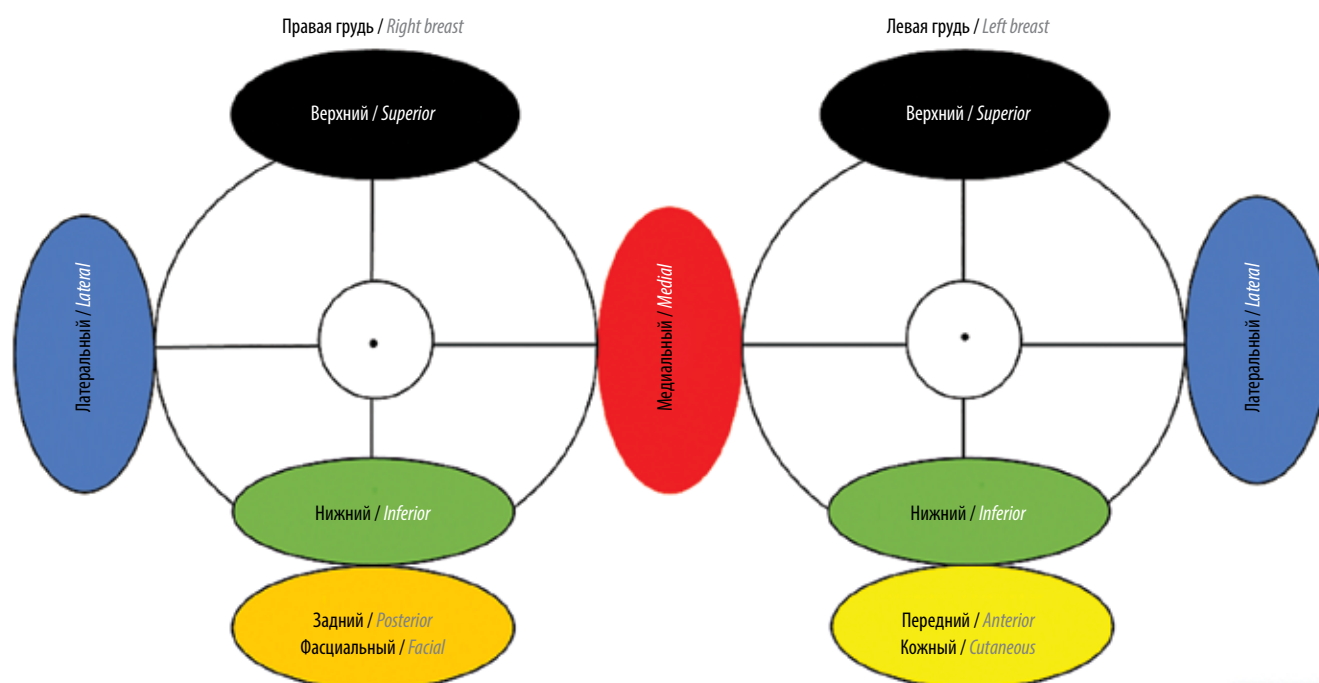


Рис. 3. Маркировка краев резекции молочной железы

Fig. 3. Marking of resection margins in the breast

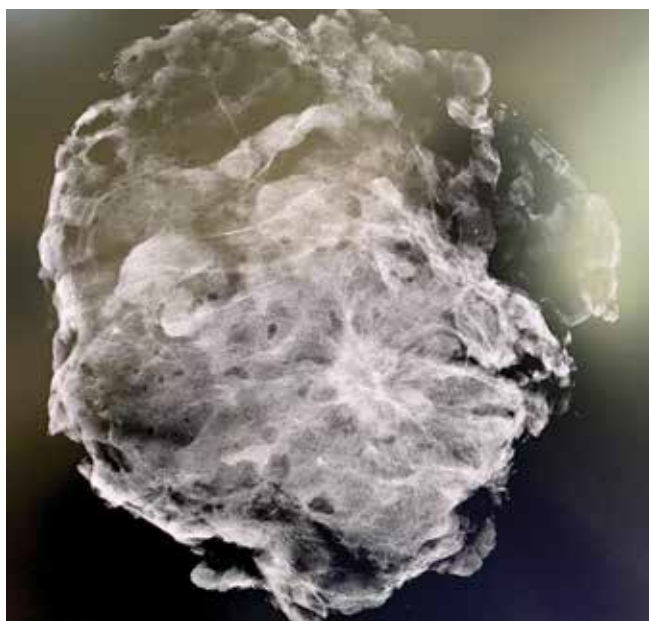


Рис. 4. Интраоперационное применение рентгеновской секторографии на маммографическом аппарате Faxitron PathVision (в центре удаленного сектора отмечается опухоль)

Fig. 4. Intraoperative the usage of X-ray sectorography on the Faxitron PathVision mammography device (tumor is in the center of the removed sector)

при плановом гистологическом исследовании хирурги проводили повторную операцию (перезекцию краев) и лучевую терапию.

Результаты

Таким образом, из 368 исследуемых анатомических препаратов после ОСО R1 обнаружен в 25 случаях, что составило 6,8 %. Из 236 пациенток 1-й группы после ОСО R1 обнаружен у 20 пациенток, что составило 8,5 %. Из 132 проведенных операций во 2-й группе в 5 (3,8 %) случаях обнаружено наличие R1 (см. таблицу).

Пациентки 1-й группы ($n = 236$) при подгрупповом анализе были подразделены на 2 подгруппы:

- 1) пациентки ($n = 72$) с применением рентгеновской интраоперационной оценки краев резекции удаленного препарата. В 4 (5,5 %) случаях диагностирован R1: инвазивная опухоль у 3 пациенток и рак *in situ* у 1 женщины;
- 2) пациентки ($n = 164$) без использования рентгеновской методики. В 15 (9,1 %) случаях выявлено наличие R1: инвазивная карцинома у 11 пациенток и протоковая карцинома *in situ* у 4 пациенток.

Реоперация на молочной железе была выполнена у 10 пациенток в 2 подгруппах. После проведенного повторного оперативного вмешательства опухолевые клетки обнаружены в 3 случаях в подгруппе пациенток, которым не проводилась интраоперационная оценка на рентгеновском аппарате Faxitron PathVision.

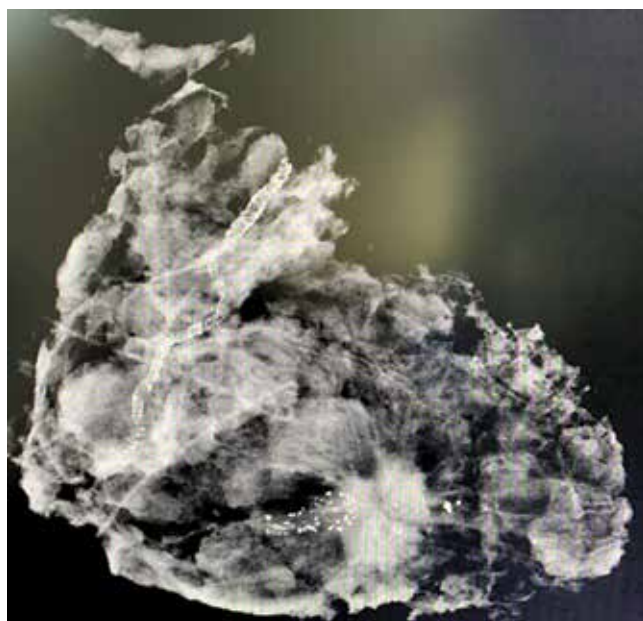


Рис. 5. Выявление микрокальцинатов в тканях удаленного сектора
Fig. 5. Detection of microcalcifications in the tissues of the removed sector

Во 2-й группе ($n = 132$) при анализе пациентов после НАХТ распределение на подгруппы в зависимости от проведения интраоперационной рентгеновской оценки было следующим:

- 1) пациентки ($n = 48$) с использованием рентгеновской интраоперационной оценки краев резекции удаленного препарата. В 1 (2,0 %) случае диагностировано наличие R1 (остаточная инвазивная опухоль);
- 2) пациентки ($n = 84$) без применения рентгеновской методики. Выявлено 5 (5,9 %) случаев R1: инвазивная остаточная опухоль у 4 пациенток и протоковая карцинома *in situ* у 1 женщины.

Повторная операция на молочной железе была выполнена у 3 пациенток в 2 подгруппах — при патоморфологическом исследовании доиссеченных краев

Общая характеристика полученных результатов после органосохраняющих операций, включенных в анализ ($n = 368$)
General characteristics of the results obtained after breast-conserving surgery included in the analysis ($n = 368$)

Показатель Index	Первичные ($n = 236$) Primary ($n = 236$)		Неоадьювантная химиотерапия ($n = 132$) Neoadjuvant chemotherapy ($n = 132$)	
	Без Faxitron PathVision ($n = 164$) Without Faxitron PathVision ($n = 164$)	Faxitron PathVision ($n = 72$)	Без Faxitron PathVision ($n = 84$) Without Faxitron PathVision ($n = 84$)	Faxitron PathVision ($n = 48$)
Положительный край (R1), n (%) Positive margin (R1), n (%)	15 (9,1)	4 (5,5)	5 (5,9)	1 (2,0)
Расположение, n : Location, n :				
верхний край superior margin	3	3	1	0
нижний край inferior margin	3	0	1	0
латеральный край lateral margin	0	0	0	1
медиальный край medial margin	3	0	2	0
передний край anterior margin	5	1	1	0
задний край posterior margin	1	0	0	0
Протяженность положительного края (мм), n : Extent of positive margin (mm), n :				
<1	1	2	0	0
1–2	4	2	1	0
2–5	4	0	1	0
>5	6	0	3	1
Размер опухолевого узла (см), n : Size of the tumor node (cm), n :				
<1	4	1	1	0
1,1–2,0	8	1	3	1
2,1–2,5	3	2	1	0

в 2 подгруппах опухолевых клеток не обнаружено. Все пациентки после ОСО вне зависимости от характера хирургических краев получали послеоперационную лучевую терапию.

При использовании рентгеновского аппарата Faxitron PathVision чувствительность исследуемой методики составила 92,0 %, специфичность — 85,0 %.

Выводы

Органосохраняющее лечение РМЖ — надежная хирургическая стратегия, не только дающая хорошие онкологические результаты, но и обеспечивающая высокое качество жизни пациенток.

Анализ современных данных показывает, что ОСО успешно применяются в комплексной и комбинированной терапии больных с ранними стадиями РМЖ и у пациенток, получивших неоадьювантную системную терапию с хорошим ответом опухоли на проводимое лечение, без ухудшения показателей выживаемости. Оценивая результаты нашего исследования, также

можно сделать вывод о положительном опыте проведения ОСО и интраоперационной оценки с использованием цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision) и низкой частоте R1 (3,8 %) в сравнении с отказом от данной методики (8,5 %). В перспективе появятся обновленные статистические результаты по данному методу интраоперационной оценки статуса краев резекции. Динамическое наблюдение за пациентками, включенными в данный анализ, продолжается. Таким образом, основным методом предотвращения R1 является плановое послеоперационное морфологическое исследование подозрительных участков.

При оценке результатов проведенного анализа также можно сделать вывод, что выполнение повторных операций при наличии R1 после ОСО в настоящее время остается актуальным. Но необходимо помнить, что повторное иссечение при отрицательных краях должно быть индивидуальным, а рутинная практика выполнения дополнительных операций для получения

более широких краев резекции по сравнению с более узкими для достижения чистых краев резекции вряд ли

имеет дополнительное преимущество при долгосрочном местном контроле после ОСО.

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, 2021.
Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2021.
2. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New Eng J Med* 2002;347(16):1233–41.
3. Magnoni F., Corso G., Maisonneuve P. et al. A propensity score-matched analysis of breast-conserving surgery plus whole-breast irradiation versus mastectomy in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022.
4. Зирияходжаев А.Д., Волченко Н.Н., Рассказова Е.А. и др. Оценка краев резекции при органосохраняющих операциях при раке молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2015;4(5):4–7.
Zikiryakhodzhaev A.D., Volchenko N.N., Rasskazova E.A. et al. Evaluation of resection margins in organ-preserving operations in breast cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal* 2015;4(5):4–7. (In Russ.)
5. Wilke L.G., Czechura T., Wang C. et al. Repeat surgery after breast conservation for the treatment of stage 0 to ii breast carcinoma: a report from the National Cancer Data Base, 2004–2010. *JAMA Surg* 2014;149(12):1296–305. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.926
6. Bodilsen A., Bjerre K., Offersen B.V. et al. The influence of repeat surgery and residual disease on recurrence after breast-conserving surgery: a Danish Breast Cancer Cooperative Group Study. *Ann Surg Oncol* 2015;22(Suppl 3):S476–85.
7. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Николаев К.С. и др. Контроль хирургических краев резекции при органосохраняющем лечении рака молочной железы. *Онкохирургия* 2014;(1):58–63.
Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Nikolaev K.S. et al. Control of surgical resection margins in organ-sparing surgeries for breast cancer. *Onkhirurgiya = Cancer Surgery* 2014;(1):58–63. (In Russ.)
8. Morrow M., Van Zee K.J., Solin L.J. et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma *in situ*. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(5):287–95.
9. Gnant M., Harbeck N., Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: a brief summary of the consensus discussion about escalation and de-escalation of primary breast cancer treatment. *Breast Care (Basel)* 2017;12(2):102–7.
10. Dumitru D., Douek M., Benson J.R. Novel techniques for intraoperative assessment of margin involvement. *Ecanermedicalscience* 2018;12:795.
11. Pradipta A.R., Tanei T., Morimoto K. et al. Emerging technologies for real-time intraoperative margin assessment in future breast-conserving surgery. *Adv Sci (Weinh)* 2020;7(9):1901519.
12. Bathla L., Harris A., Davey M. et al. High resolution intra-operative two-dimensional specimen mammography and its impact on second operation for re-excision of positive margins at final pathology after breast conservation surgery. *Am J Surg* 2011;202(4):387–94.
13. Graham R.A., Homer M.J., Katz J. et al. The pancake phenomenon contributes to the inaccuracy of margin assessment in patients with breast cancer. *Am J Surg* 2002;184(2):89–93.
14. Muttalib M., Tisdall M., Scawn R. et al. Intra-operative specimen analysis using faxitron microradiography for excision of mammographically suspicious, non-palpable breast lesions. *Breast* 2004;13(4):307–15.
15. Schulz-Wendtland R., Bani M.R., Lux M.P. et al. CMOS technology for intraoperative digital imaging: can the re-excision rate after breast surgery be reduced? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2011;71(6):525–9.
16. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. Министрство здравоохранения РФ, 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4.
Breast Cancer. Clinical Guidelines. Ministry of Health of Russia, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4. (In Russ.)

Вклад авторов

Я.И. Бондарчук: написание текста статьи, сбор полученных данных и разработка дизайна исследования;
Е.К. Жильцова, П.В. Криворотко, Р.С. Песоцкий, А.С. Емельянов: сбор полученных данных и разработка дизайна исследования;
Т.Т. Табагуа, Л.П. Гигולהва, С.С. Еreshchenko, А.В. Комяхов, К.С. Николаев, К.Ю. Зернов, В.В. Семиглазов, Р.М. Палтуев, В.В. Мортада, Л.Ф. Шайхелисламова, Д.А. Еналдиева, Н.С. Амиров, В.С. Чаннов: написание текста статьи;
А.В. Черная, Р.Х. Ульянова: консультативная помощь;
А.С. Артемьева: получение и анализ данных патоморфологического исследования;
В.Ф. Семиглазов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

Ya.I. Bondarchuk: writing the article, performing data collection, developing the study design;
E.K. Zhiltsova, P.V. Krivorotko, R.S. Pesotskiy, A.S. Emelyanov: performing data collection and developing the study design;
T.T. Tabagua, L.P. Gigolaeva, S.S. Yereshchenko, A.V. Komyakhov, K.S. Nikolaev, K.Yu. Zernov, V.V. Semiglazov, R.M. Paltuev, V.V. Mortada, L.F. Shaykhelislamova, D.A. Enaldieva, N.S. Amirov, V.S. Channov: writing the article;
A.V. Chyornaya, R.Kh. Ulyanova: providing advisory assistance;
A.S. Artemyeva: collecting and analyzing the results of pathomorphological examination;
V.F. Semiglazov: reviewing relevant publications.

ORCID авторов / ORCID of authors

Я.И. Бондарчук / Ya.I. Bondarchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6442-0106>
Е.К. Жильцова / E.K. Zhiltsova: <https://orcid.org/-0002-2029-4582>
П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>
Р.С. Песоцкий / R.S. Pesotsky: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>
А.С. Емельянов / A.S. Emelyanov: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>
Т.Т. Табагуа / T.T. Tabagua: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>
Л.П. Гиголаева / L.P. Gigolaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7654-4336>
С.С. Ерещенко / S.S. Yereshchenko: <https://orcid.org/0000-0002-5090-7001>
А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <https://orcid.org/00000-0002-6598-1669>
К.С. Николаев / K.S. Nikolaev: <https://orcid.org/0000-0003-3377-6369>
К.Ю. Зернов / K.Yu. Zernov: <https://orcid.org/0000-0002-2138-3982>
В.В. Семиглазов / V.V. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>
Р.М. Палтуйев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>
В.В. Мортада / V.V. Mortada: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>
Л.Ф. Шайхелисламова / L.F. Shaykhelislamova: <https://orcid.org/0000-0001-9623-3877>
Д.А. Еналдиева / D.A. Enaldieva: <https://orcid.org/0000-0002-2773-3111>
Н.С. Амиров / N.S. Amirov: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>
В.С. Чаннов / V.S. Channov: <https://orcid.org/0000-0001-8156-389X>
А.В. Черная / A.V. Chernaya: <https://orcid.org/0000-0002-7975-3165>
Р.Х. Ульянова / R.Kh. Ulyanova: <https://orcid.org/0000-0001-9007-5900>
А.С. Артемьева / A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>
В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 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 N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-52-58



Одномоментная препекторальная реконструкция молочной железы с фиксацией эндопротеза «тяжелой» полипропиленовой сеткой в хирургии рака молочной железы

Д.Н. Ровенских¹, С.А. Усов²¹Медицинский центр «ЕвроМед клиника»; Россия, 630001 Новосибирск, ул. Дуси Ковальчук, 7/1;²ФГКВОУ ВО «Новосибирский военный ордена Жукова институт им. генерала армии И.К. Яковлева войск национальной гвардии Российской Федерации»; Россия, 630114 Новосибирск, ул. Ключ-Камышенское плато, 6/2**Контакты:** Денис Николаевич Ровенских rovenskihd@mail.ru

Введение. Одномоментная препекторальная реконструкция (ОПР) с фиксацией эндопротеза биосовместимыми синтетическими сетками приобретает все большую популярность в хирургии рака молочной железы (РМЖ). Продолжаются поиски оптимальных сетчатых полипропиленовых имплантатов (СПИ) и способов их применения.

Цель исследования – изучить безопасность и эффективность использования фиксации «тяжелым» СПИ при ОПР в хирургии РМЖ.

Материалы и методы. В 2019–2021 гг. 14 больным после подкожных мастэктомий выполнены 18 ОПР с поддержкой «тяжелым» (80 г/м²) СПИ PROLENE™ Polypropylene Mesh (Ethicon/Johnson & Johnson, США). Для протезирования использовали силиконовый эндопротез с покрытием из вспененного полиуретана Polytech (Германия). Показаниями к операции были: РМЖ – у 13 больных (у 2 из них на фоне мутации *BRCA1*), мутация *BRCA1* – у 1.

Результаты. На 18 ОПР отмечено 1 (5,6 %) «малое» осложнение – ограниченный некроз кожи по краю операционного доступа, успешно иссеченный под местной анестезией. Через 6 мес после операции не было ни одного случая рецидива РМЖ или формирования капсулярной рубцовой контрактуры. Эстетические результаты, оцененные по Гарвардской шкале, были отличными у 11 больных и хорошими у 3.

Выводы. Использование «тяжелого» СПИ по оригинальному способу для фиксации эндопротеза при ОПР после подкожной мастэктомии у больных РМЖ является безопасным и эффективным.

Ключевые слова: рак молочной железы, одномоментное препекторальное протезирование, «тяжелый» сетчатый полипропиленовый имплантат

Для цитирования: Ровенских Д.Н., Усов С.А. Одномоментная препекторальная реконструкция молочной железы с фиксацией эндопротеза «тяжелой» полипропиленовой сеткой в хирургии рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):52–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-52-58

One-stage prepectoral reconstruction with “heavy” polypropylene mesh implant support in breast cancer surgery

D.N. Rovenskikh¹, S.A. Usov²¹“EuroMed Clinic” Medical Center; 7/1 Dusi Kovalchuk St., Novosibirsk 630001, Russia;²Army General Yakovlev Novosibirsk Military Institute of National Guard Forces of the Russian Federation; 6/2 Klyuch-Kamyshenskoye Plato St., Novosibirsk 630114, Russia**Contacts:** Denis Nikolaevich Rovenskikh rovenskihd@mail.ru

Background. One-stage prepectoral implant-based reconstruction (OSPIBR) using biocompatible synthetic meshes support gained wide popularity in breast cancer surgery. Optimal structure of polypropylene mesh implants (PMI) and methods of its application are actively discussed.

Aim. To study the effectiveness and safety of prosthesis support with “heavy” PMI in OSPIBR.

Materials and methods. During 2019–2021 18 OSPIBR with “heavy” PMI support were performed after subcutaneous mastectomies in 14 patients. Cancer was indication for surgery in 13 cases (two of them – with *BRCA1* mutation) and *BRCA1* mutation solely – in 1 case. Foamed polyurethane covered silicone prosthesis (Polytech, Germany) was used for OSPIBR and “heavy” PMI PROLENE™ Polypropylene Mesh (Ethicon/Johnson & Johnson, USA) for prosthesis support by original method.

Results. The overall complication rate was 5.6 % (1/18). It was a minor complication: limited aseptic skin necrosis along incision edge, successfully excised under local anesthesia. No cancer recurrences or capsular contracture formation were registered during follow-up (6 months). The cosmetic outcome (Harvard score) was excellent in 11 of them and good in 3.

Conclusions. “Heavy” PMI application by original technique in OSPIBR after subcutaneous mastectomy for breast cancer is a safe and effective method of prosthesis support.

Keywords: breast cancer, one-stage prepectoral implant-based reconstruction, “heavy” polypropylene mesh

For citation: Rovenskikh D.N., Usov S.A. One-stage prepectoral reconstruction with “heavy” polypropylene mesh implant support in breast cancer surgery. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(4):52–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-52-58

Введение

Неотъемлемой частью хирургии рака молочной железы (РМЖ) стала ее реконструкция, имеющая целью психологическую, семейную и социальную реабилитацию больных [1, 2]. При этом все большее распространение получает одномоментная реконструкция, позволяющая избежать повторной операционной травмы и сокращающая суммарное время реабилитации пациенток, а из вариантов размещения эндопротеза – расположение его в препекторальной позиции [3, 4].

Одномоментная препекторальная реконструкция (ОПР) молочной железы имеет ряд преимуществ перед субмускулярным расположением эндопротеза: в клиническом аспекте ОПР является менее травматичной, так как не сопровождается мобилизацией большой грудной мышцы (меньше выражена послеоперационная боль, нет нарушений функции мышцы в отдаленном периоде); в экономическом – менее дорогостоящей (меньшее число послеоперационных койко-дней); в косметическом – более эффективной (меньше риск дислокации, ротации и анимации эндопротеза) [1–3, 5, 6].

В стремлении повысить надежность фиксации имплантата, уменьшить силу его давления на линию кожных швов (для профилактики их расхождения и протрузии эндопротеза) и риск развития перипротезной капсулярной рубцовой контрактуры (КРК) хирурги прибегают к использованию укрывающих имплантат биосовместимых сеток природного (ацеллюлярный дермальный матрикс) или синтетического происхождения [7–10]. Среди последних широкое распространение при различных вариантах протезирования получила «подвешивающая» конструкция «бюстгальтер TiLOOP» (TiLOOP® Bra), представляющая собой изделие из «легкой» полипропиленовой сетки с титанизированной поверхностью и применяющаяся в основном при субпекторальном расположении эндопротеза [11–13]. Дальнейшее развитие применение синтети-

ческих сеток в хирургии молочной железы получило с появлением разработанного специально для использования при препекторальном протезировании фирмой-производителем TiLOOP® Bra (pfm medical, Германия) изделия из сверхлегкого (16 г/м²) титанизированного полипропилена TiLOOP® Bra Pocket [14].

Однако к настоящему времени клинический опыт применения TiLOOP® Bra Pocket в хирургии РМЖ представлен лишь в единичных сообщениях [4, 15, 16]. Нами же был разработан альтернативный способ поддержки эндопротеза при ОПР после подкожной мастэктомии у больных РМЖ с использованием «тяжелой» полипропиленовой сетки [17]. Обнадеживающие первые результаты его применения в клинике побудили к продолжению исследований в этом направлении.

Цель исследования – изучить безопасность и эффективность использования поддержки эндопротеза «тяжелой» полипропиленовой сеткой при ОПР в хирургии РМЖ.

Материалы и методы

Критерием включения в исследование был РМЖ T1–2N0M0, подтвержденный гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями до начала комплексного лечения после выполнения core-биопсии.

Критериями исключения являлись:

1. Воспалительные формы РМЖ.
2. Предшествующая регионарная лучевая терапия.
3. Предшествующие операции по реконструкции молочных желез.
4. Толщина кожно-жировой складки над молочной железой (pinch-test) <2,0 см.
5. Выраженный (III степени) птоз молочных желез.
6. Ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²).

Таким образом, отбор пациенток для ОПР в основном соответствовал международным критериям [18], за исключением того, что мы не включали в исследование больных даже с I степенью ожирения (индекс

массы тела до 35 кг/м²) и не учитывали наличие у пациентки курения и степень приверженности к нему.

Протокол исследования, утвержденный этическим комитетом учреждения, полностью соответствовал требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.). Все пациентки были подробно проинформированы об общем характере и деталях предстоящей операции, дали письменное согласие на ее выполнение и разрешение на анонимное использование данных о результатах их обследования и лечения в научных целях.

В соответствии с критериями в исследование включены 14 пациенток в возрасте от 28 до 47 лет ($41,7 \pm 1,5$ года), которым за период с 2019 г. по декабрь 2021 г. в медицинском центре «ЕвроМед клиника» (г. Новосибирск) одним и тем же хирургом (Д.Н. Ровенских) были последовательно выполнены ОПР с поддержкой «тяжелым» сетчатым полипропиленовым имплантатом (СПИ) после подкожной мастэктомии.

Распределение по стадиям распространенности опухолевого процесса: I стадия – 9 пациенток, IIa стадия – 4 пациентки, носитель мутации *BRCA1* – 1 пациентка. Из 14 включенных в исследование пациенток в 13 случаях был диагностирован инфильтративно-протоковый РМЖ. Люминальный подтип опухоли отмечен в 11 случаях, нелюминальный *HER2/neu*-положительный – в 1 случае, трижды негативный – в 1 случае. В 3 наблюдениях выявлена мутация *BRCA1*, этим больным выполняли двусторонние мастэктомии. Таким образом, всего выполнено 18 операций подкожной мастэктомии с ОПР.

Оперировали под общим обезболиванием. Антибиотикопрофилактика заключалась в однократном внутривенном введении 2 г цефтриаксона за полчаса до операции. Из горизонтального полуовального параареолярного разреза (у 2 пациенток с расположением опухоли дальше 5,0 см от сосково-ареолярного комплекса – в варианте *nipple-sparing*) одним блоком удаляли молочную железу и подмышечную клетчатку с лимфатическими узлами, в 1 случае (при носительстве мутации *BRCA1*) пациентке выполнена простая подкожная мастэктомия с 2 сторон. После контроля полноты гемостаза и обильного промывания операционного поля 0,9 % раствором NaCl приступали к ОПР, выполнявшейся по оригинальной методике [19].

Подобранный с учетом антропометрических показателей силиконовый эндопротез молочной железы с покрытием из вспененного полиуретана (Polytech, Германия) устанавливали препекторально, в образовавшийся после мастэктомии «карман». Переднюю поверхность эндопротеза окутывали СПИ (PROLENE™ Polypropylene Mesh (Ethicon/Johnson & Johnson, США), квадрат размером 30 × 30 см). Последний не моделировали, заполняя его располагающимися по периферии от эндопротеза избытками остающиеся пустоты

ложа удаленной молочной железы (рис. 1). СПИ фиксировали узловыми не резорбирующимися швами (Prolene 3/0, Ethicon/Johnson & Johnson, США) к большой грудной мышце по окружности протеза. Через контрапертуру устанавливали аспирационный дренаж в подмышечную впадину и ушивали кожную рану непрерывным косметическим интрадермальным швом. Дренаж удаляли по мере купирования явлений лимфореи (как правило, не позднее 5-х суток после операции).

Хирургическое лечение дополнялось комплексной терапией, определяемой решением комиссии специалистов Новосибирского областного клинического онкологического диспансера, основанном на рекомендациях Российского общества онкологов (RUSSCO). Комплексное лечение включало у 8 больных РМЖ 4 курса адъювантной полихимиотерапии по схеме AC (доксорубин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно) с интервалом в 21 день, далее гормонотерапию аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (гозерелин 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней) и прием антагониста рецепторов эстрогена тамоксифена 20 мг/сут или селективного нестероидного ингибитора ароматазы анастрозола 1 мг/сут. Четверем пациенткам проведена только гормонотерапия, без адъювантной полихимиотерапии. Двум больным с нелюминальным



Рис. 1. Окутанный сетчатым полипропиленовым имплантатом (СПИ) эндопротез установлен в образовавшийся после *nipple-sparing* мастэктомии карман. Фиксация СПИ к большой грудной мышце узловыми швами

Fig. 1. The endoprosthesis wrapped by the polypropylene mesh implants (PMI) is installed in the pocket formed after *nipple-sparing* mastectomy. Fixation of the PMI to the pectoralis major muscle with interrupted sutures

HER2/neu-положительным и трижды негативным вариантами опухоли проводилась неоадьювантная терапия из 4 циклов по схеме AC и 12 еженедельных циклов паклитаксела. В случае с HER2/neu-положительным вариантом использовали сочетание паклитаксела с трастузумабом. Лучевая терапия не проводилась ни в одном из случаев (по рекомендациям комиссии Новосибирского областного клинического онкологического диспансера).

За всеми включенными в исследование пациентками продолжали онкологическое наблюдение. Клинические результаты оценивали по наличию и характеру осложнений, срокам их возникновения и способам коррекции. Оценку эстетических результатов проводили через 6 мес после операции на основании мнения пациенток и врача о симметричности молочных желез по Гарвардской шкале [16, 18], а также их плотности, формы и видимости эндопротеза по критериям классов перипротезного капсулярного фиброза Spear–Baker [20]. Для объективизации класса фиброза клиническое обследование дополняли ультразвуковым сканированием (УЗС) на аппарате GE Voluson E8 (General Electric, США) с использованием линейного датчика с частотой 5–10 МГц. При УЗС стандартно измеряли толщину соединительнотканной капсулы в области расположения верхненаружного квадранта имплантированного комплекса СПИ – эндопротез.

Результаты

За время послеоперационного наблюдения, составившее 6 мес, не было отмечено ни одного случая рецидива опухолевого процесса.

Из 18 случаев выполненных ОПР с фиксацией «тяжелым» СПИ в раннем послеоперационном периоде наблюдали 1 (5,6 %) осложнение – ограниченный асептический некроз кожи по краю операционного доступа. Оно было отнесено к «малым» (не требующим для коррекции проведения общей анестезии или повторной госпитализации [6]) и успешно купировано иссечением некротического очага под местной анестезией с наложением швов и хорошим отдаленным эстетическим результатом.

Через 6 мес после ОПР с поддержкой СПИ не отмечено случаев дислокации, ротации, анимации эндопротеза, развития риплинга. Эстетические результаты во всех наблюдениях оценены как отличные и хорошие. Оценка пациентками и курирующим врачом (оперировавший хирург) совпала во всех случаях: «отлично» по Гарвардской шкале (практически полная идентичность молочных желез) – 11 больных, «хорошо» (незначительные различия контралатеральных желез) – 3. При оценке по шкале Spear–Baker (18 молочных желез) I класс перипротезного капсулярного фиброза имел место в 12 наблюдениях (мягкая молочная железа), II класс (видимая, умеренно уплотненная

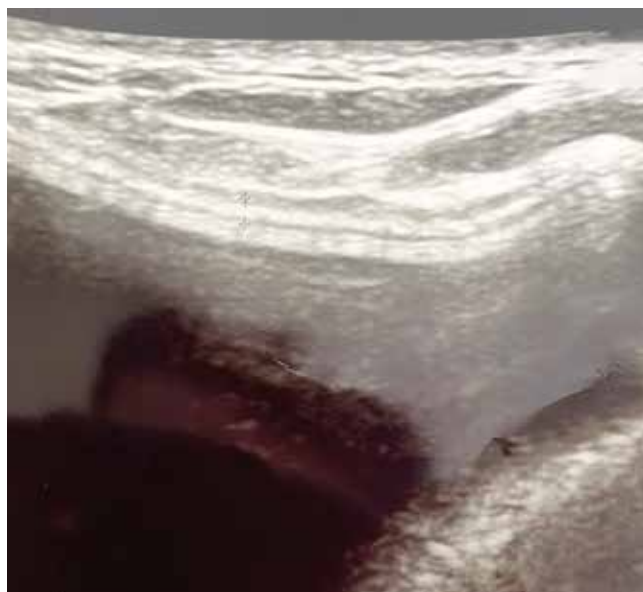


Рис. 2. Ультразвуковое исследование с визуализацией перипротезной капсулы

Fig. 2. Ultrasound examination with visualization of the periprosthetic capsule

железа) – в 6. Ни в одном из 18 наблюдений не было зарегистрировано развития собственно КРК (III–IV класс по шкале Spear–Baker). При этом по данным УЗС при I классе по шкале Spear–Baker толщина окружающей комплекс «эндопротез–СПИ» соединительнотканной капсулы не превышала 1 мм, при II классе – 2 мм (рис. 2).

Обсуждение

Первое клиническое применение СПИ, в том числе изделия из титанизированного легкого и ультра-легкого монофиламентного полипропилена, нашли в герниологии [11]. Именно накопленный герниологами опыт позволяет сделать вывод о том, что в настоящее время отсутствует надежный критерий выбора оптимального вида СПИ, и этот выбор определяется скорее возможностью и целесообразностью использования того или иного СПИ в хирургической коррекции конкретной патологии [21, 22]. «Тяжелая» (80 г/м²) полипропиленовая сетка PROLENE™ давно и с хорошими результатами применяется в хирургии инцизионных грыж, в том числе и по способу “onlay”, когда (практически так же, как и в нашей методике ОПР) задняя поверхность СПИ контактирует с фасцией, а передняя – с подкожной жировой клетчаткой [23].

Отметим, что при использовании квадратной сетки PROLENE™ для поддержки эндопротеза молочной железы по нашему способу нет необходимости выбирать из представляемого фирмой-производителем размерного ряда, как при применении TiLOOP® Bra и TiLOOP® Bra Pocket [13, 14]. Кроме того, СПИ из PROLENE™ укрывает всю переднюю поверхность

эндопротеза, а не только нижний его полюс и латеральную сторону, как TiLOOP® Bra и TiLOOP® Bra Pocket, и это позволяет рассчитывать на большую поддержку эндопротеза в любом положении тела.

Что касается техники собственно ОПР, мы намеренно не окутывали сеткой заднюю поверхность эндопротеза (как это делали использовавшие TiLOOP® Bra при ОПР D. Casella и соавт. [12]), имея целью не подменить высокую адгезивную способность полиуретанового покрытия протеза, но укрепить ее [24]. При применении же TiLOOP® Bra Pocket ввиду самой конструкции СПИ во время ОПР неизбежно происходит интерпозиция задней части СПИ между эндопротезом и большой грудной мышцей [16, 25].

При использовании во время ОПР после мастэктомий у больных РМЖ TiLOOP® Bra наименьшее, пожалуй, количество осложнений отмечено D. Casella и соавт., опубликовавших результаты 250 ОПР у 179 больных. За срок наблюдения в среднем 38,5 мес после ОПР повторные оперативные вмешательства потребовались 6 (2,4 %) пациенткам, удаление эндопротеза — 3 (1,2 %). Развитие КРК отмечено в 4 % наблюдений. Следует подчеркнуть, что вошедшие в это исследование пациентки отбирались по весьма строгим критериям: их средний индекс массы тела составил 22 кг/м², среди них не было пациенток с предшествующей лучевой терапией, сопутствующим диабетом, курящих, а подвергшиеся протезированию молочные железы были в основном небольших размеров [12].

Результаты же использования при ОПР после мастэктомий у больных РМЖ TiLOOP® Bra Pocket наиболее оптимистично выглядят в исследовании, проведенном группой итальянских исследователей и включавшем 18 пациенток, которым в 2017–2018 гг. по поводу РМЖ и/или мутаций в генах *BRCA1* или *BRCA2* были выполнены одно- и двусторонние мастэктомии (всего 22 операции). Эндопротезы устанавливали в 4 наблюдениях, тканевые эспандеры — в 18. Отмечено 3 осложнения (13,6 % операций): 2 серомы и 1 частичное расхождение раны, излеченное консервативно. В срок наблюдения в среднем 12 мес не было случаев утраты эндопротеза и развития КРК [4].

Хирургами из Центра рака молочной железы Университетского госпиталя г. Цюриха (Швейцария) в 2018–2020 гг. были выполнены 63 операции с использованием TiLOOP® Bra Pocket у 43 больных, 57 из этих операций были ОПР. РМЖ был показанием к операции у 32 (74,4 %) пациенток. Результаты оценивали через 3, 6 и 12 мес после ОПР. Общая частота осложнений составила 30,2 % (19/63), из них «больших» было 11,1 % (7/63), «малых» — 19,0 % (12/63). В 8 (12,7 %) случаях в ближайшие 3 мес после ОПР потребовалось повторное хирургическое вмешательство, в 3 (4,8 %) — при повторной операции был удален эндопротез. У 3 больных развилась КРК, из них у 1 пациентки

проведена замена эндопротеза. Средняя суммарная оценка косметических результатов по Гарвардской шкале 2 независимыми экспертами составила 3,0–3,4 (при «отлично», равном 4 балла, и «плохо», равном 1 балл). Авторы выразили удовлетворение косметическими результатами операции, но были встревожены числом осложнений и подчеркивали необходимость тщательного отбора пациенток, отмечая негативное влияние наличия ожирения и лучевой терапии на исходы оперативных вмешательств [16].

О результатах 50 ОПР с использованием TiLOOP® Bra и/или TiLOOP® Bra Pocket, последовательно выполненных 40 больным РМЖ после nipple-sparing подкожных мастэктомий в 2016–2018 гг., сообщили E.I. Ng и соавт. (Сидней). Общая частота осложнений составила 22 %, причем утрата эндопротеза имела место в 8 % случаев (нечасто, по мнению авторов). И если в сравнении с группой из 40 больных, которым выполнили 59 операций одномоментного субпекторального протезирования с укрытием СПИ нижнебоковой поверхности эндопротеза, количество осложнений и случаев потери протеза значимо не отличались ($p = 0,313$), то качество жизни, оцениваемое пациентками по опроснику Breast-Q, было значимо выше после ОПР ($p = 0,036$) [15].

При использовании УЗС в попытке объективизации оценки результатов выполненных операций мы не получили существенной дополнительной информации. Полученный опыт позволяет согласиться с высказанным ранее мнением о том, что при оценке выраженности соединительнотканной реакции на протезирование молочной железы инструментальное обследование не заменяет клиническую диагностику, но лишь подтверждает ее результат [26].

Таким образом, как клинические, так и эстетические результаты применения для поддержки эндопротеза при ОПР после мастэктомии у больных РМЖ СПИ из «тяжелой» полипропиленовой сетки вполне сопоставимы с таковыми при использовании TiLOOP® Bra Pocket. И хотя стремление хирургов минимизировать количество имплантируемого чужеродного материала за счет использования «легких» и «сверхлегких» полипропиленовых сеток вполне объяснимо, «критическая масса» полипропилена, вызывающая отторжение СПИ и/или чрезмерное развитие окружающей его и прорастающей в него соединительной ткани, остается неизвестной, что делает оправданным разумное использование и «тяжелых» СПИ для поддержки эндопротеза при ОПР после подкожной мастэктомии у больных РМЖ.

Выводы

Результаты нашего однокогортного проспективного одноцентрового исследования позволяют констатировать, что использование для поддержки эн-

допротеза при ОПР после подкожной мастэктомии у больных РМЖ «тяжелого» СПИ является безопасным и эффективным. При тщательном отборе пациенток его применение в комплексном лечении РМЖ сопровождается минимальным числом осложнений и дает отличные и хорошие эстетические результаты. Пред-

лагаемый метод ОПР расценивается как перспективный и нуждающийся в дальнейшем изучении.

Ограничения исследования: небольшая группа включенных пациенток, отсутствие контрольных групп, ограниченный срок послеоперационного наблюдения. Уровень доказательности исследования — IV.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bernini M. "To use or not to use the muscle" that is the question in the capsular contracture dilemma. *Gland Surg* 2021;10(7): 2084–87. DOI: 10.21037/gs-21-237
- Sewart E., Turner N.L., Conroy E.J. et al. Implant Breast Reconstruction Evaluation (iBRA) Steering Group and the Breast Reconstruction Research Collaborative. Patient-reported outcomes of immediate implant-based breast reconstruction with and without biological or synthetic mesh. *BJS Open* 2021;5(1):zraa063. DOI: 10.1093/bjsopen/zraa063
- Kappos E.A., Schulz A., Regan M.M. et al. Prepectoral *versus* subpectoral implant-based breast reconstruction after skin-sparing mastectomy or nipple-sparing mastectomy (OPBC-02/PREPEC): a pragmatic, multicentre, randomised, superiority trial. *BMJ Open* 2021;11(9):e045239. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-045239
- Lo Torto F., Marcasciano M., Kaciulyte J. et al. Prepectoral breast reconstruction with TiLOOP® Bra Pocket: a single center prospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(3):991–99. DOI: 10.26355/eurrev_202002_20149
- Власова М.Ю., Зикиряходжаев А.Д., Решетов И.В. и др. Пре-пекторальная установка полиуретанового имплантата после подкожной мастэктомии у больных раком молочной железы. Исследования и практика в медицине 2020;7(3):63–73. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-6
Vlasova M.Yu., Zikiryakhodzhayev A.D., Reshetov I.V. et al. Prepectoral reconstruction with polyurethane-coated implant after skin-sparing mastectomy in patients with breast cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal* 2020;7(3):63–73. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-6
- Safran T., Al-Halabi B., Viesel-Mathieu A. et al. Direct-to-implant, prepectoral breast reconstruction: a single-surgeon experience with 201 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg* 2020;145(4):686e–96e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000006654
- Potter S., Conroy E.J., Cutress R.I. et al. iBRA Steering Group; Breast Reconstruction Research Collaborative. Short-term safety outcomes of mastectomy and immediate implant-based breast reconstruction with and without mesh (iBRA): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2019;20(2):254–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30781-2
- Teoh V., Gui G. Direct to implant breast reconstruction with biological acellular dermal matrices. *Br J Hosp Med (Lond)* 2020;81(3):1–7. DOI: 10.12968/hmed.2018.0428a
- Schüler K., Paepke S., Kohlmann T. et al. Postoperative complications in breast reconstruction with porcine acellular dermis and polypropylene meshes in subpectoral implant placement. *In Vivo* 2021;35(5):2739–46. DOI: 10.21873/in vivo.12558
- Eichler C., Schulz C., Thangarajah F. et al. Retrospective head-to-head comparison between TiLOOP Bra/TiMesh® and Seragyn® in 320 cases of reconstructive breast surgery. *Anticancer Res* 2019;39(5):2599–605. DOI: 10.21873/anticancer.13383
- Dieterich M., Paepke S., Zwiefel K. et al. Implant-based breast reconstruction using a titanium-coated polypropylene mesh (TiLOOP Bra): a multicenter study of 231 cases. *Plast Reconstr Surg* 2013;132(1):8e–19e. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318290f8a0
- Casella D., Di Taranto G., Marcasciano M. et al. Evaluation of prepectoral implant placement and complete coverage with TiLOOP Bra Mesh for breast reconstruction: a prospective study on long-term and patient-reported BREAST-Q outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(1):1e–9e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005078
- Криворотко П.В., Песоцкий Р.С., Зернов К.Ю. и др. Опыт использования титанизированного сетчатого эндопротеза при реконструкции молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(2):13–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-13-18
Krivorotko P.V., Pesotsky R.S., Zernov K.Yu. et al. Immediate breast reconstruction using titanised mesh. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(2):13–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-13-18
- TiLOOP® Bra Pocket. Available at: https://www.pfmmedical.com/productcatalogue/mesh_implants_breast_surgery/tiloopR_bra_pocket/index.html#literature
- Ng E.I., Quah G.S., Graham S. et al. Immediate prepectoral implant reconstruction using TiLOOP Bra Pocket results in improved patient satisfaction over dual plane reconstruction. *ANZ J Surg* 2021;91(4):701–7. DOI: 10.1111/ans.16670
- Nguyen-Sträuli B.D., Vorbürger D., Frauchiger-Heuer H. et al. Prepectoral implant-based breast reconstruction with TiLOOP® Bra Pocket — a single-centre retrospective study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2022;75(1):104–11. DOI: 10.1016/j.bjps.2021.08.027
- Ровенских Д.Н., Усов С.А., Петросянц С.В. Первый опыт одномоментной препекторальной реконструкции молочной железы с применением сетчатого полипропиленового имплантата. Исследования и практика в медицине 2020;7(4): 19–26. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-4
Rovenskih D.N., Usov S.A., Petrosyants S.V. Our first experience of prepectoral reconstruction of the mammary gland using a mesh polypropylene implant. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal* 2020;7(4):19–26. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-4
- Vidya R., Berna G., Sbitany H. et al. Prepectoral implant-based breast reconstruction: a joint consensus guide from UK, European and USA breast and plastic reconstructive surgeons. *Ecanermedalscience* 2019;13:927. DOI: 10.3332/ecancer.2019.927
- Петросянц С.В., Ровенских Д.Н., Усов С.А. Способ пластики молочной железы. 2749478. 11 июня 2021 г. Доступно по: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2749478&TypeFile=html
Petrosyants S.V., Rovenskih D.N., Usov S.A. Mammary gland plastic surgery method. 2749478. 2021 June 11. Available at: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2749478&TypeFile=html. (In Russ.)

20. Spear S.L., Baker J.L.Jr. Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1995;96(5):1119–23; discussion 1124.
21. Todros S., Pavan P.G., Natali A.N. Synthetic surgical meshes used in abdominal wall surgery: Part I – materials and structural conformation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2017;105(3):689–99. DOI: 10.1002/jbm.b.33586
22. Vasile D., Iancu G., Iancu R.C., Davitolu D.V. Main characteristics for materials used as synthetic surgical meshes. *Materiale Plastice* 2017;54(2):229–34. DOI: 10.37358/MP.17.2.4822
23. Cano-Valderrama O., Porrero J.L., Quirós E. et al. Is onlay polypropylene mesh repair an available option for incisional hernia repair? A retrospective cohort study. *Am Surg* 2019;85(2):183–7.
24. Loreti A., Siri G., De Carli M. et al. Immediate breast reconstruction after mastectomy with polyurethane implants *versus* textured implants: A retrospective study with focus on capsular contracture. *Breast* 2020;54:127–32. DOI: 10.1016/j.breast.2020.09.009
25. Ng I.E., Elder E., French J. How to do an immediate prepectoral implant reconstruction with the TiLOOP Bra Pocket. *ANZ J Surg* 2020;90(3):360–61. DOI: 10.1111/ans.15516
26. Georgieva M., Wang D., Ai T. et al. 3D images of the silicone implants in capsular contracture after breast augmentation using magnetic resonance imaging with SPACE sequence. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2021;74(9):2210–6. DOI: 10.1016/j.bjps.2020.12.081

Вклад авторов

Д.Н. Ровенских: разработка концепции исследования, получение и интерпретация клинического материала, редактирование статьи;
С.А. Усов: разработка концепции исследования, обзор публикаций по теме, написание статьи.

Authors' contributions

D.N. Rovenskikh: development of the research concept, obtaining and interpreting clinical material, editing the article;
S.A. Usov: development of the research concept, review of publications on the topic, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Н. Ровенских / D.N. Rovenskikh: <https://orcid.org/0000-0002-3672-1702>
С.А. Усов / S.A. Usov: <https://orcid.org/0000-0001-9269-1870>

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике медицинского центра «ЕвроМед клиника». 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 the medical center “EuroMed Clinic”. All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-59-68



Инновационные подходы к лечению больных с местными рецидивами рака вульвы на фоне склеротического лишая

А.В. Жаров^{1, 2}, Е.Г. Новикова³, А.Г. Рерберг³, Е.В. Колесникова¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, 350012 Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2;

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

Контакты: Александр Владимирович Жаров zharov.1966@yandex.ru

Введение. В последние годы отмечен рост заболеваемости предраком вульвы – склеротическим лишаем. Одновременно отмечается увеличение числа больных раком вульвы на фоне этого заболевания. Ввиду редкости этой патологии планирование и реализация лечения часто страдают, что проявляется большим числом рецидивов болезни. Лечение больных с местными рецидивами является еще более сложной задачей. Выбор неоптимального метода лечения нередко становится причиной фатального исхода для пациентки.

Цель исследования – разработать инновационный подход к лечению больных с местными рецидивами рака вульвы, включающий в себя комбинированную (внутриартериальную и системную) химиотерапию и хирургическое вмешательство.

Материалы и методы. В пилотное исследование включены 2 пациентки, у каждой был 2-й местный рецидив рака вульвы. Первой больной в специальных методах лечения было отказано, второй – предложена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. На 1-м этапе пациенткам была выполнена комбинированная химиотерапия, на 2-м – комбинированные операции с реконструктивно-пластическим компонентом.

Результаты. Комбинированная химиотерапия показала высокую эффективность, что проявлялось в уменьшении размера рецидивного очага до резектабельного состояния. В свою очередь, комбинированные и реконструктивно-пластические операции позволили добиться радикальности лечения с сохранением функций рядом расположенных органов.

Выводы. При местных рецидивах рака вульвы, когда опухоль располагается в непосредственной близости от уретры, влагалища, ануса или переходит на них, комбинированное лечение показало высокую эффективность. Комбинированная химиотерапия позволяет добиться хорошего регресса опухоли, а хирургическое вмешательство – надеяться на благоприятный исход для пациентки.

Ключевые слова: склеротический лишай, вульва, рак, рецидив, регионарная химиотерапия, хирургическое лечение

Для цитирования: Жаров А.В., Новикова Е.Г., Рерберг А.Г., Колесникова Е.В. Инновационные подходы к лечению больных с местными рецидивами рака вульвы на фоне склеротического лишая. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):59–68. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-59-68

Innovative approaches to the treatment of local recurrent vulvar cancer in patients with lichen sclerosus

A.V. Zharov^{1, 2}, E.G. Novikova³, A.G. Rerberg³, E.V. Kolesnikova¹

¹Kuban State Medical University; 4 Mitrofan Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

²Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of Krasnodar Region; 6/2 Krasnykh Partizan St., Krasnodar 350012, Russia;

³P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 Vtoroy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Aleksandr Vladimirovich Zharov zharov.1966@yandex.ru

Background. In recent years, there has been an increase in the incidence of vulvar precancer (lichen sclerosus), as well as vulvar cancer. Since this disorder is rare, treatment planning and therapy itself are often suboptimal, which results in a high recurrence rate. Treatment of patients with local recurrence is even more difficult. Improper therapy often leads to fatal outcomes.

Aim. To develop an innovative therapeutic approach to local recurrent vulvar cancer that includes combination (intra-arterial and systemic) chemotherapy and surgery.

Materials and methods. This pilot study included two patients with a second episode of local recurrent vulvar cancer. The first patient was denied special treatment, whereas the second one was offered abdominoperineal resection of the rectum. At the first stage, the patients received combination chemotherapy; at the second stage, they had combination reconstructive surgeries.

Results. Combination chemotherapy was highly effective as demonstrated by the reduction of the recurrent tumor to a resectable size. Combination and reconstructive surgeries allowed us to perform radical treatment and preserve functions of the adjacent organs.

Conclusion. Combination treatment was highly effective in patients with local recurrent vulvar cancer, when the tumor was located near the urethra, vagina, and anus or invaded them. Combination chemotherapy ensured good tumor regression, while surgery gave hopes for a favorable outcome.

Keywords: lichen sclerosus, vulva, cancer, relapse, regional chemotherapy, surgical treatment

For citation: Zharov A.V., Novikova E.G., Rerberg A.G., Kolesnikova E.V. Innovative approaches to the treatment of local recurrent vulvar cancer in patients with lichen sclerosus. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):59–68. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-59-68

Введение

Склеротический лишай вульвы — хроническое воспалительное, с ремиттирующим характером течения заболевание, основным симптомом которого является прогрессирующая атрофия наружных половых органов с фиброзированием и склерозированием тканей. Процесс нередко генетически детерминирован и носит аутоиммунный характер.

Предполагаемая распространенность склеротического лишая составляет около 1,7 % случаев среди пациенток частной гинекологической практики [1]. Сообщалось об увеличении частоты заболеваемости склеротическим лишаем и связанным с ним раком вульвы. В период с 1991 по 2011 г. уровень заболеваемости склерозирующим лишаем увеличился с 7,4 до 14,6 случая на 100 тыс. женщин [2]. Распространенность склерозирующего лишая во всем мире варьирует от 0,1 до 1,67 % [3]. Но следует отметить, что точная распространенность склеротического лишая вульвы не установлена и, вероятно, недооценивается, особенно у молодых женщин [4].

У 4–7 % женщин со склерозирующим лишаем вульвы существует вероятный риск злокачественной трансформации [5–7]. В литературе приводятся данные о том, что риск развития рака вульвы на фоне склерозирующего лишая составляет до 70 %, при этом отмечается плохой прогноз заболевания [6, 8–14]. Склеротический лишай не только предрасполагает к развитию злокачественной опухоли, но также увеличивает риск рецидива заболевания после первичного лечения [11, 15].

Основополагающим для успешного лечения больных раком вульвы методом является хирургический [16, 17]. Частота местных рецидивов через 10 лет после

хирургического лечения рака вульвы составляет 42,5 %, а многофакторный анализ показал более высокую частоту местных рецидивов у пациенток с dVIN и склеротическим лишаем на периферии от опухоли [18]. Пациентки с изолированным местным рецидивом, как правило, являются хорошими кандидатами на хирургическое вмешательство [16, 17].

В нашей стране и западных странах прогноз заболевания у больных раком вульвы оставался неизменным в течение последних 4 десятилетий или улучшился до клинически незначимой величины. Имеются публикации, указывающие даже на снижение выживаемости с течением времени. Эта неутешительная ситуация объясняется редкостью патологии, следствием чего являются трудности с набором пациенток для участия в клинических исследованиях, отсутствие интереса со стороны отрасли к разработке новых эффективных методов лечения, отсутствие специальных методов скрининга, неспособность систем здравоохранения обеспечить клиническое выявление рака вульвы на более ранней стадии, отсутствие эффективной сети между первичными/вторичными медицинскими учреждениями и специализированными третичными центрами [16, 19].

Коротко резюмируя все вышесказанное, можно констатировать, что: 1) в настоящее время отмечается рост заболеваемости склеротическим лишаем вульвы и связанным с ним раком; 2) за последние десятилетия не наблюдается улучшения показателей выживаемости больных раком вульвы; 3) отмечается высокая доля пациенток с рецидивами заболевания, большинству из которых проводится лишь паллиативное лечение.

Цель исследования — разработать инновационный подход к лечению больных с местными рецидивами

рака вульвы, включающий комбинированную (внутриартериальную и системную) химиотерапию и хирургическое вмешательство.

Материалы и методы

Одним из направлений нашей клиники является терапия больных с рецидивами рака вульвы, ранее получавших специальные методы лечения в различных онкологических учреждениях России. В представленном сообщении приводятся данные о лечении 2 пациенток, отвечающих следующим общим критериям:

- 1) рак вульвы развился на фоне склеротического лишая;
- 2) имелся 2-й местный рецидив заболевания;
- 3) предшествующее лечение рецидива включало лучевую терапию;
- 4) на момент лечения отсутствовали отдаленные метастазы и метастазы в регионарных лимфатических узлах;
- 5) имел место отказ от повторной лучевой терапии и хирургического вмешательства в других специализированных учреждениях;
- 6) лечение пациенток со вторым рецидивом заболевания начиналось с комбинированной (внутриартериальной и системной) химиотерапии;
- 7) после химиотерапии проводилась комбинированная операция с реконструктивно-пластическим компонентом.

Внутриартериальная химиотерапия проводилась в отделении рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Перед внутриартериальным введением выполнялись гипергидратация с целью профилактики нефротоксичности, введение антиэметиков, антигистаминных препаратов. В рентгенооперационной доступом через левую плечевую артерию по Сельдингеру выполнялась селективная катетеризация *a. pudenda interna* или других артерий, имеющих афферентное отношение к опухоли вульвы из бассейна внутренней подвздошной артерии. Далее выполнялось селективное введение химиопрепаратов со скоростью объемного потока крови в катетеризированном сосуде (цисплатин, 5-фторурацил). Катетеризация с внутриартериальным введением химиопрепаратов проводилась поочередно справа и слева. Интервал между курсами селективной внутриартериальной химиотерапии составлял 21 день. Системное введение таксанов (доцетаксел) выполнялось непосредственно после внутриартериальной химиотерапии.

Результаты и обсуждение

Как правило, местные рецидивы рака вульвы возникают в непосредственной близости от уретры, вла-

галища и ануса или вовлекают их. При этом имеется «недостаток тканей» вследствие предшествующей операции, что служит поводом для отказа от повторного хирургического вмешательства. У первой представляемой больной имелся переход опухоли на уретру и влагалище.

Клинический случай 1

Пациентка П., 60 лет. Диагноз при поступлении: рак вульвы IV стадии, 2-й рецидив заболевания.

Из анамнеза установлено, что больная с 35 лет страдает склеротическим лишаем вульвы. В 2007 г. по поводу рака вульвы IV стадии выполнено хирургическое вмешательство в объеме стандартной вульвэктомии. Гистологическое исследование: плоскоклеточный ороговевающий рак с инвазией 0,2 см. В 2012 г. выявлен местный рецидив заболевания. Выполнена биопсия. Гистологическое исследование: плоскоклеточный ороговевающий рак. Была проведена дистанционная гамма-терапия на первичный очаг в суммарной очаговой дозе 30 Гр, на паховые зоны уретры, влагалища — 42 Гр, а также близкофокусная рентгенотерапия на опухоль 5000 R. В ноябре того же года констатирована неизлеченность процесса.

Пациентка направлена в нашу клинику для решения вопроса о хирургическом лечении. 06.12.2012 выполнено хирургическое вмешательство в объеме широкого иссечения рубцов с рецидивной опухолью, резекцией дистальных отделов уретры и влагалища с пластикой раневого дефекта перемещенными кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бедер. Гистологическое исследование: плоскоклеточный ороговевающий рак в состоянии слабовыраженного патоморфоза I степени, с прорастанием в ретикулярный слой дермы; по линиям резекции опухолевого роста не обнаружено.

В последующие годы пациентка чувствовала себя удовлетворительно и лечение по поводу склеротического лишая не получала. В 2020 г. отметила дискомфорт в области вульвы и самостоятельно обнаружила новообразование в области вульвы. Магнитно-резонансная томография от 10.09.2020: в проекции нижней трети влагалища и уретры определяется неправильной формы объемное новообразование с нечеткими и неровными контурами, распространяющееся на преддверие влагалища и прилежащие мягкие ткани промежности, общими размерами 3,6 × 3,9 × 6,2 см. SCCa (20.09.2020) — 2,1 нг/мл. 28.10.2020 выполнена биопсия образования вульвы. Гистологическое исследование: плоскоклеточный рак.

На рис. 1а представлена рецидивная опухоль, располагающаяся вокруг уретры, с переходом на влагалище. Ткани вокруг опухоли с явлениями выраженной лихенификации. Видны лейкоплакические наложения с эрозиями в области промежности. Ректоцеле.

Учитывая местную распространенность опухолевого процесса и клинику обострения склеротического лишая, начинать лечение с хирургического этапа было

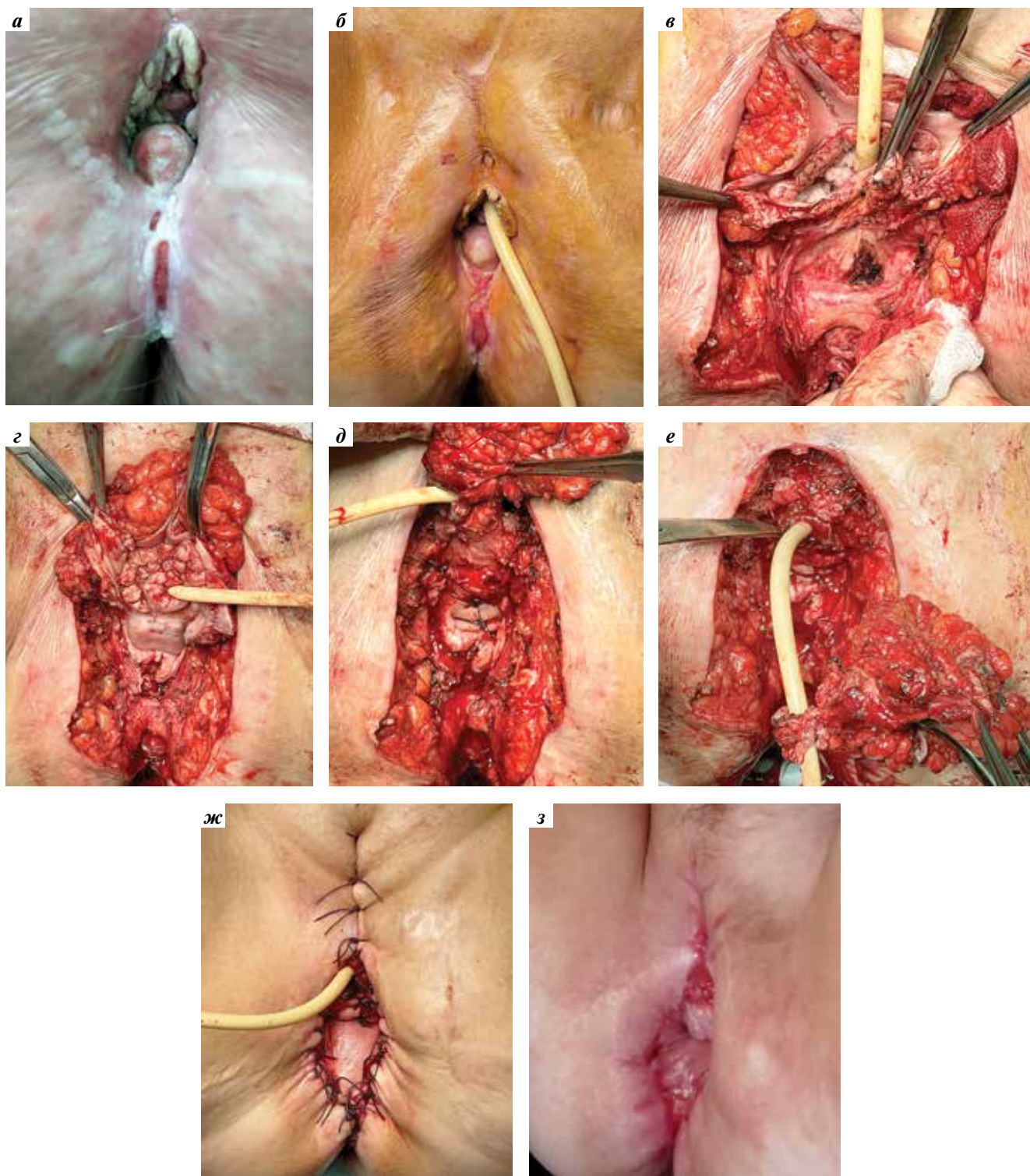


Рис. 1. Рак вульвы IV стадии, 2-й рецидив заболевания: а – вид местного рецидива до начала лечения; б – вид после 6 циклов регионарной химиотерапии; в–ж – этапы хирургического вмешательства; з – вид через 1,5 мес после операции

Fig. 1. Stage IIB vulvar cancer, second relapse: а – pretreatment photo; б – photo after 6 cycles of regional chemotherapy; в–ж – stages of surgery; з – photo 1.5 months postoperatively

признано нецелесообразным. Лечение начато с комбинированной химиотерапии. Предпочтение было отдано именно ей, а не системной, ввиду рубцовых изменений

после предшествующих 2 операций и лучевой терапии. Планировалось провести 3 цикла с последующим решением вопроса о хирургическом лечении.

Лечение проводилось по следующей схеме: внутриартериально суперселективно вводился препарат цисплатин 75 мг/м^2 , системно — паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно.

После 3 циклов комбинированной химиотерапии отмечен частичный ответ — резорбция опухоли 50 %, но отправить пациентку на хирургическое лечение было невозможно по ее субъективным причинам. Решено продолжить циклы комбинированной химиотерапии с внутриартериальным введением препаратов платины и системным введением таксанов. После 6 циклов химиотерапии дополнительной резорбции не отмечено. На рис. 2б — состояние после 6 циклов химиотерапии перед операцией. Видно, что опухоль уменьшилась в размере, границы ее стали более отчетливыми, визуальные проявления склеротического лишая существенно уменьшились.

Операция выполнена в объеме широкого иссечения рецидива рака вульвы и рубцов, с резекцией половины уретры, нижней трети влагалища и мышц тазового дна, передней и задней кольпорафией и леватороперитонеопластикой.

На рис. 1в показаны наружные контуры разреза. Отсепаровка тканей начиналась с кожи перианальной области и промежности. Выделен наружный сфинктер прямой кишки, пересечены и присоединены к препарату поверхностные поперечные мышцы промежности, начинается выделение передней стенки прямой кишки с одномоментной мобилизацией стенок влагалища. На рис. 1г представлены резецированные задняя и боковые стенки влагалища. На этом этапе становится хорошо видна опухоль, окружающая уретру и переходящая на стенки влагалища. На рис. 1д — вид после дополнительной мобилизации с пересечением луковично-пещеристых и седалищно-пещеристых мышц, резекции передней стенки влагалища и передней кольпорафии. Препарат остается фиксированным только на выделенной уретре. На рис. 1е выполнена резекция половины уретры. На мочевого катетере видна резецированная нижняя половина уретры в едином блоке с удаленным препаратом.

При хирургическом лечении этой пациентки по поводу 1-го рецидива заболевания раневой дефект закрывался с помощью кожно-фасциальных лоскутов на ножке с задних поверхностей бедер, что устранило дефицит тканей. Эти перемещенные лоскуты позволили существенно облегчить проблему закрытия раневого дефекта уже при лечении пациентки по поводу второго рецидива заболевания, при котором удалось успешно ликвидировать ректоцеле, выполнить леватороперинеопластику и закрыть раневой дефект, не прибегая к более сложным хирургическим манипуляциям (рис. 1ж). Вид через 1,5 мес после операции представлен на рис. 1з.

Гистологическое исследование: веррукозная карцинома вульвы с инвазией до 0,8 см. По линии резекции уретры опухолевого роста нет. Передняя стенка влагалища: опухолевого роста нет. Задняя стенка влагалища:

на фоне гиперкератоза — очаг гнойно-некротического воспаления.

В настоящее время пациентка находится под наблюдением. Признаков прогрессирования заболевания нет. Мочу удерживает хорошо. Получает терапию для предупреждения прогрессирования склеротического лишая.

Клинический случай 2

Пациентка К., 60 лет. Диагноз при поступлении: рак вульвы IV стадии, 2-й рецидив заболевания.

Из анамнеза установлено, что пациентка с 47 лет страдает склеротическим лишаем вульвы. В 2019 г. диагностирован рак вульвы, по поводу которого выполнено иссечение новообразования левой большой половой губы. Гистологическое исследование: плоскоклеточный рак с кератинизацией, очагами некроза, инвазией до жирового слоя. Спустя 2 мес проведена вульвэктомия. Гистологическое исследование: dVIN III.

В декабре 2019 г. выявлен местный рецидив заболевания в области клитора, размер опухоли $2,0 \times 1,2 \text{ см}$. Выполнены удаление рецидивной опухоли, двусторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия. Гистологическое исследование: плоскоклеточный ороговевающий рак. В лимфатических узлах признаков опухолевого роста не обнаружено. После операции проведена дистанционная гамма-терапия на первичный очаг в суммарной очаговой дозе 60 Гр, на паховые зоны — 40 Гр.

Через 1 год выявлен 2-й местный рецидив в области задней спайки. Гистологическое заключение: плоскоклеточный ороговевающий рак. Вид рецидивной опухоли представлен на рис. 2а. Опухоль располагается в области промежности, переходит на влагалище и анус, интимно прилегает к сфинктеру прямой кишки. Вокруг рубцов и опухоли кожа поражена склеротическим лишаем. Онкогинекологами и радиологами по месту жительства пациентке в лечении отказано. Абдоминальными хирургами предложена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, от которой пациентка решила воздержаться и обратилась в нашу клинику. Нами было принято решение начать лечение с комбинированной химиотерапии. Было запланировано 3 цикла с последующим решением вопроса о хирургическом лечении.

Лечение проводилось по следующей схеме: цисплатин 75 мг/м^2 внутриартериально, 5-фторурацил 1000 мг/м^2 внутривенно.

После 3 циклов химиотерапии диагностирована выраженная резорбция опухоли. Вид после химиотерапии представлен на рис. 2б. На месте расположения опухоли отмечена мацерированная поверхность с участками эпителизации, инфильтрация подлежащих тканей исчезла. Следует отметить, что подозрительный участок, который отмечен на рисунке стрелкой, при морфологическом исследовании оказался 2-й рецидивной опухолью на вульве, что свидетельствует о мультицентрическом росте опухоли.

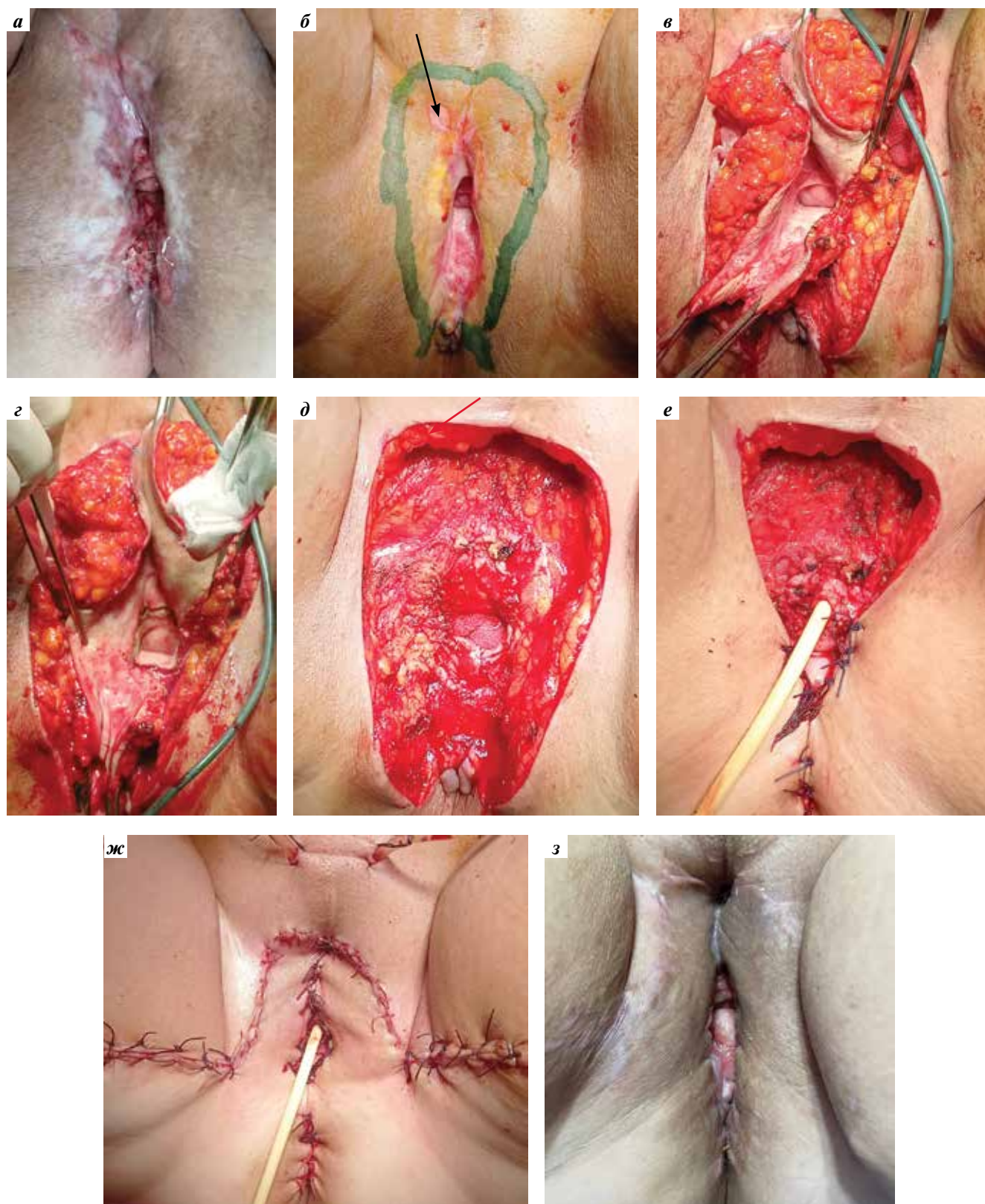


Рис. 2. Рак вульвы IV стадии, 2-й рецидив заболевания: а — вид местного рецидива до начала лечения; б — вид после 3 циклов регионарной химиотерапии. Вторая опухоль, верифицированная после операции, указана стрелкой; в–ж — этапы хирургического вмешательства; з — вид через 3 мес после операции

Fig. 2. Stage IV vulvar cancer, second relapse: а — pretreatment photo; б — photo after 3 cycles of regional chemotherapy. The second tumor verified after surgery is indicated by the arrow; в–ж — stages of surgery; з — photo 3 months postoperatively

Таким образом, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, предложенная абдоминальными хирургами, не избавила бы пациентку от опухолевого процесса. На этом же рисунке зеленой отмечены наружные контуры иссечения.

Операция выполнена в объеме широкого иссечения рецидивной опухоли и рубцов с резекцией нижней трети уретры, нижней половины влагалища, кожи переднего полукольца ануса и мышц тазового дна. Проведена леватороперитонеопластика с реконструкцией вульвы перемещенными кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бедер.

На рис. 2в показано состояние после выполнения мобилизации удаляемых тканей по наружному контуру. Левая боковая стенка влагалища рассечена до уровня резекции его стенок. На рис. 3г — внутренний контур иссечения, который намечен электроножом. За верхним контуром разреза находится участок уретры, который будет резецирован. На этапах иссечения останавливаться нет необходимости, они аналогичны вышепредставленному случаю.

На рис. 2 представлена рана после удаления препарата. На рис. 2е — вид после леваторопластики, ушивания задней половины раны и формирования промежности. Имеется остаточная рана в передней половине. На рис. 2ж представлен окончательный вид после завершения операции. Остаточная рана закрыта с помощью кожно-фасциальных лоскутов на ножке с задних поверхностей бедер, с одновременным формированием неовульвы. На рис. 2з — вид через 3 мес после операции.

Послеоперационное гистологическое исследование № 1847/1—18: в месте предшествующей опухоли (задняя половина вульвы и промежность) отмечены фиброз, субэпителиальная воспалительная инфильтрация, выраженные реактивные изменения многослойного плоского эпителия (атрофия, акантоз, паракератоз) — морфологическая картина может соответствовать полному морфологическому регрессу. Края хирургической резекции вульвы, уретры, влагалища, прямой кишки без опухолевого роста. Очаг передней половины вульвы с опухолевой тканью — морфологическая картина соответствует рецидиву плоскоклеточного ороговевающего рака (G₄). Толщина опухоли — 2,9 мм, глубина инвазии — 2,4 мм, без лимфоваскулярной и перинеуральной инвазии.

В настоящее время пациентка находится под наблюдением. Признаков прогрессирования заболевания нет. Через 6 мес после операции назначена терапия для предупреждения прогрессирования склеротического лишая.

У пациенток, получавших лечение по поводу плоскоклеточного рака вульвы на ранней стадии, местный рецидив регистрируется с частотой до 40 % в течение 10 лет [20], при этом лечение является непростой клинической задачей, поскольку большинство таких пациенток к этому времени уже оперированы с использованием типовых хирургических вмешательств,

а часть из них получали комбинированную терапию с включением лучевой терапии. Это осложняет выбор лечения ввиду следующих объективных обстоятельств. Во-первых, имеется недостаток тканей, что существенно ограничивает возможности широкого иссечения рецидива. Во-вторых, рецидивная опухоль располагается в непосредственной близости от влагалища, уретры, ануса либо распространяется на них. В-третьих, предшествующая лучевая терапия увеличивает частоту развития ранних и поздних послеоперационных осложнений. Все это ставит врача в затруднительное положение перед выбором лечения даже 1-го рецидива заболевания. В этой ситуации в большинстве случаев предпочтение отдается лучевой терапии. Но если она уже использовалась ранее, при комбинированном лечении первичной опухоли, тогда больной предлагается симптоматическое лечение или паллиативная химиотерапия.

В то же время лекарственное лечение пациенток с раком вульвы и его рецидивами считается паллиативным методом и не рекомендуется из-за низкой частоты ответов и их короткой продолжительности [21]. По нашему мнению, при местных рецидивах рака вульвы, особенно на фоне склеротического лишая, определенные факторы уменьшают эффективность системной химиотерапии, а именно вследствие склероза тканей происходит облитерация сосудов, что затрудняет доступ химиопрепаратов к опухоли. Хирургическое лечение, особенно с пахово-бедренной лимфаденэктомией, дополнительно усугубляет нарушенное кровоснабжение анатомической зоны за счет формирования послеоперационных рубцов, а лучевая терапия усиливает процессы фиброобразования тканей. При внутриартериальной химиотерапии достигается гораздо большая концентрация препарата в интересующей зоне, что очень важно для данной группы пациенток. После операции хорошее кровоснабжение сохраняется в области уретры и ануса, химиопрепараты при регионарном введении легко достигают рецидивной опухоли. Это хорошо видно на представленных примерах. Так, у 2-й пациентки, у которой процесс распространялся на анус, после 3 циклов отмечена полная резорбция опухоли. Однако 2-я опухоль у этой пациентки, расположенная в отдалении от ануса и уретры в проекции рубцов передней половины вульвы, не подверглась лекарственному патоморфозу.

Другой аспект, на котором хотелось бы заострить внимание, — это аутоиммунный характер склеротического лишая. У 1-й больной в момент выявления рецидивной опухоли одновременно наблюдали рецидив и выраженное обострение склеротического лишая в области рубцов. Цитостатические препараты позволили не только добиться хорошей резорбции опухоли, но и подавить активность аутоиммунного процесса, что клинически проявилось улучшением «качества

тканей» и существенным уменьшением воспалительного процесса.

Безусловно, регионарная химиотерапия показала довольно высокую эффективность у наших пациенток, но рассчитывать на излечение или длительную ремиссию без последующего хирургического вмешательства было невозможно. Хирургическое лечение больных с местными рецидивами рака вульвы требует от хирурга умения выполнять резекцию уретры, кожи перианальной области, обширные резекции влагалища. Образующиеся при этом большие раневые дефекты просто невозможно закрыть без применения реконструктивно-пластических операций. Техники таких хирургических вмешательств владеет минимальное число врачей-онкогинекологов, следствием чего является выполнение заведомо нерадикальных операций либо вообще отказ от хирургического лечения. Больше части таких пациенток, к сожалению, проводится только паллиативная терапия или симптоматическое лечение.

В настоящее время при хирургическом лечении больных первичным раком вульвы мы всегда используем реконструктивно-пластический компонент. Это позволяет расширить границы иссечения и тем самым уменьшить риск развития местного рецидива. Кроме того, при использовании пластических методик устраняется недостаток тканей, что позволяет добиваться хороших функциональных и косметических результатов лечения. Всем пациенткам, которые поступали к нам из других клиник по поводу рецидивов рака вульвы, изначально при хирургическом лечении не проводились расширенные и реконструктивно-пластические операции. При повторном лечении пациентки — уже с рецидивом заболевания — подавляющему большинству мы проводили комбинированные операции и всем выполняли реконструкцию вульвы [16]. Так, в 1-м описанном случае больной выполнена стандартная вульвэктомия. Через 5 лет выявлен местный рецидив заболевания. Несмотря на то, что опухолевый процесс развивался на фоне склеротического лишая, пациентке по поводу рецидива проведена лучевая терапия. Следует обратить внимание и согласиться с мнением авторов, которые утверждают, что пациентки с раком вульвы, развившимся на фоне склеротического лишая, имеют высокий риск местного рецидива и низкие результаты лучевой терапии, и должны быть кандидатами на хирургическое лечение [11]. Этот факт подтвержден наблюдением за описываемой пациенткой. Эффекта от лучевой терапии у нее не отмечено, и уже в нашей клинике ей была выполнена комбинированная операция с реконструктивно-пластическим компонентом. Однако через 8 лет у этой пациентки развился 2-й рецидив болезни. Необходимо помнить о важном правиле, что наличие «поражений-предшественников», таких как склеротический

лишай и dVIN, предполагает высокий риск развития местного рецидива в течение многих лет после проведенного лечения [17, 18, 22, 23].

Для уменьшения риска рецидива рака вульвы после хирургического лечения должны проводиться терапия, направленная на предупреждение прогрессирования склеротического лишая, и тщательное наблюдение за пациенткой с целью выявления местного рецидива заболевания на раннем этапе [17, 22–25]. Возвращаясь к нашим пациенткам, следует отметить, что они не получали терапию, направленную на подавление склеротического лишая, ни после первичного лечения, ни после 1-го рецидива болезни. В настоящее время мы рекомендуем всем пациенткам, у которых рак вульвы развился на фоне склеротического лишая, проводить лечение, направленное на подавление прогрессирования дистрофического процесса в области вульвы. Начинать его лучше в период от 6 до 12 мес после первичного противоопухолевого лечения. Если рецидивная опухоль возникает в срок до 6 мес, это следует расценивать как погрешности хирургического вмешательства. В этой ситуации смысл в проведении терапии, направленной на подавление склеротического лишая, без радикальной операции пропадает.

Выводы

Развитие рака вульвы может происходить 2 путями. При 1-м варианте развитие опухоли инициирует вирус папилломы человека, при 2-м варианте, более частом, ВПЧ-независимом, в основе канцерогенеза лежит длительный нейродистрофический процесс, в подавляющем большинстве — склеротический лишай. Рак вульвы на фоне склеротического лишая возникает у женщин более старшего возраста, плохо поддается лучевой терапии, имеет большую частоту местных рецидивов даже после радикального лечения.

Местные рецидивы заболевания после ранее выполненной вульвэктомии располагаются в непосредственной близости от уретры, влагалища, ануса или переходят на них. В этой ситуации выполнить радикальную операцию в подавляющем большинстве случаев невозможно без комбинированных и реконструктивно-пластических операций. Поэтому основным методом лечения местных рецидивов является лучевая терапия. Если же лучевая терапия проводилась в комбинации с хирургическим лечением первичной опухоли, методом выбора становится системная химиотерапия, которая, по признанию большинства специалистов, является паллиативным методом с низкой частотой объективных ответов и короткой ремиссией.

Рассчитывать на успех лучевой терапии даже при лечении больных с 1-м местным рецидивом рака вульвы на фоне склеротического лишая не приходится. Хронический аутоиммунный воспалительный процесс в тканях области вульвы на фоне обширных

послеоперационных рубцов приводит к быстрым лучевым реакциям и повреждениям тканей. В этой ситуации лучевую терапию приходится приостанавливать или прекращать, но даже после радикальной дозы у большинства больных констатируются неизлеченность процесса либо ранний рецидив.

В нашем исследовании рак вульвы у обеих пациенток развился на фоне склеротического лишая. На момент поступления у них был диагностирован 2-й местный рецидив заболевания. Ранее каждая больная получала дважды хирургическое лечение и лучевую терапию по радикальной программе. У одной пациентки рецидивная опухоль переходила на уретру и влагалище, у другой – на анус и влагалище. Лечение начинали с комбинированной химиотерапии. Была отмечена хорошая резорбция опухоли. Вторым этапом выполнена комбинированная операция с реконструктивным ком-

понентом. В настоящий момент пациентки наблюдаются в течение 28 и 37 мес соответственно, признаков прогрессирования опухолевого процесса нет. Периодически проводится лечение, направленное на предотвращение прогрессирования склеротического лишая.

Предложенная нами методика лечения больных с местными рецидивами рака вульвы на фоне склеротического лишая показала свою эффективность. Необходимо тщательное наблюдение за этими пациентками с целью как можно более раннего выявления рецидива заболевания. Процесс наблюдения за такими больными должен сопровождаться терапией, направленной на подавление рецидива и прогрессирования склеротического лишая в области вульвы, промежности и тканей перианальной области. Это одновременно явится и третичной профилактикой местного рецидива рака вульвы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goldstein A.T., Marinoff S.C., Christopher K., Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosis in a general gynecology practice. *J Reprod Med* 2005;50(7):477–80.
- Bleeker M.C.G., Visser P.J., Overbeek L.I.H. et al. Lichen sclerosis: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(8):1224–30. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0019
- Jabłonowska O., Wozniacka A., Zebrowska A. Lichen sclerosis. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2021;108(2):126–36.
- Melnick L.E., Steuer A.B., Bieber A.K. et al. Lichen sclerosis among women in the United States. *Int J Womens Dermatol* 2020;6(4):260–62. DOI: 10.1016/j.ijwd.2020.05.001
- Cooper S.M., Gao X.-H., Powell J.J., Wójnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosis influence its prognosis? *Arch Dermatol* 2004;140(6):702–6. DOI: 10.1001/archderm.140.6.702
- Corazza M., Borghi A., Gafà R. et al. Risk of vulvar carcinoma in women affected with lichen sclerosis: Results of a cohort study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019;17(10):1069–71. DOI: 10.1111/ddg.13961
- Singh N., Mishra N., Ghatage P. Treatment options in vulvar lichen sclerosis: a scoping review. *Cureus* 2021;13(2):e13527. DOI: 10.7759/cureus.13527
- Spekreijse J.J., Streng B.M.M., Vermeulen R.F.M. et al. The risk of developing squamous cell carcinoma in patients with anogenital lichen sclerosis: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2020;157(3):671–77.
- De Sanjosé S., Alemany L., Ordi J. et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer* 2013;49(16):3450–61. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.033
- Halonon P.M., Jakobsson M.I., Heikinheimo M.A.O. et al. Lichen sclerosis and risk of cancer. *Int J Cancer* 2017;140(9):1998–2002.
- Fokdal L., Jensen P.T., Wulff C. et al. Lichen sclerosis is associated with a high rate of local failure after radio(chemo)therapy for vulvar cancer. *Clin Oncol* 2022;34(1):3–10.
- Yap J.K.W., Fox R., Leonard S. et al. Adjacent lichen sclerosis predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2016;142(3):420–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.06.019
- Hinten F., Molijn A., Eckhardt L. et al. Vulvar cancer: two pathways with different localization and prognosis. *Gynecol Oncol* 2018;149(2):310–7.
- Richman A.H., Vargo J.A., Ling D.C. et al. Dose-escalated intensity modulated radiation therapy in patients with locally-advanced vulvar cancer – does it increase response rate? *Gynecol Oncol* 2020;159(3):657–62. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.019
- Foo J., Leder K., Ryser M.D. Multifocality and recurrence risk: a quantitative model of field cancerization. *J Theor Biol* 2014;355:170–84.
- Жаров А.В., Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А. Проблемы диагностики и лечения больных с фоновыми процессами и опухолевой патологией вульвы. *Кубанский научный медицинский вестник* 2018;25(6):79–82. Zharov A.V., Kolesnikova E.V., Penzhoyan G.A. Problems in the diagnosis and treatment of vulvar tumors in patients with concomitant pathology. *Kubanskiy nauchniy meditsinskiy vestnik = Kuban Research Medical Bulletin* 2018;25(6):79–82. (In Russ.)
- Li J.Y., Arkfeld C.K., Tymon-Rosario J. et al. An evaluation of prognostic factors, oncologic outcomes, and management for primary and recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2022;33(2):e13. DOI: 10.3802/jgo.2022.33.e13
- Te Grootenhuis N.C., Pouwer A.W., de Bock G.H. et al. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019;154(2):266–75.
- Bucchi L., Pizzato M., Rosso S., Ferretti S. New insights into the epidemiology of vulvar cancer: systematic literature review for an update of incidence and risk factors. *Cancers* 2022;14(2):389. DOI: 10.3390/cancers14020389
- Te Grootenhuis N.C., Pouwer A.-F.W., de Bock G.H. et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2018;148(3):622–31.
- Nooij L.S., Brand F.A.M., Gaarenstroom K.N. et al. Risk factors and treatment for recurrent vulvar squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;106:1–13.
- Yap J.K.W., Fox R., Leonard S. et al. Lichen sclerosis predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2016;142(3):420–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.06.019

23. Jin C., Liang S. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia: a brief review of clinicopathologic features. Arch Pathol Lab Med 2019;143:768–71.
24. Preti M., Joura E., Vieira-Baptista P. et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) Consensus Statements on Pre-invasive Vulvar Lesions. J Low Genit Tract Dis 2022;26(3):229–44.
25. Chin S., Scurry J., Bradford J. et al. Association of topical corticosteroids with reduced vulvar squamous cell carcinoma recurrence in patients with vulvar lichen sclerosus. JAMA Dermatol 2020;156:813–4. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.1074

Вклад авторов

A.B. Жаров: хирургическое лечение, написание статьи;
 A.G. Рерберг: внутриартериальная химиотерапия, написание статьи;
 E.B. Колесникова: обзор публикаций по теме статьи;
 E.G. Новикова: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

A.V. Zharov: surgical treatment, writing the article;
 A.G. Rerberg: intra-arterial chemotherapy, writing the article;
 E.V. Kolesnikova: review of publications on the topic of the article;
 E.G. Novikova: scientific editing of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 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 the Kuban State Medical University. All patients signed written informed consent to participate in the study and publish their data.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-69-80



Связь полиморфных маркеров генов *XRCC1*, *ERCC5*, *TP53*, *CDKN1A1* с выживаемостью больных после платиносодержащей химиотерапии при трижды негативном раке молочной железы

Т.М. Заварыкина¹, П.К. Ломскова¹, М.А. Капралова¹, О.О. Гордеева², И.П. Ганьшина³, Д.С. Ходырев⁴, С.В. Хохлова⁵, И.В. Колядина^{5, 6}

¹ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН»; Россия, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4;

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина ФМБА России»; Россия, 119435 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

⁶ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Татьяна Михайловна Заварыкина tpalievskaya@yandex.ru

Введение. Рак молочной железы является самым частым онкологическим заболеванием среди женщин. Наиболее агрессивный его подтип – трижды негативный вариант, при котором отсутствуют известные мишени для таргетной терапии и ведущим методом лечения остается химиотерапия, в том числе с включением производных платины.

Цель исследования – изучение связи полиморфных маркеров генов *XRCC1* (rs25487), *ERCC5* (rs17655), *TP53* (rs1042522), *CDKN1A1* (rs1801270) с безрецидивной (БРВ) и общей выживаемостью (ОВ) больных после платиносодержащей неoadъювантной химиотерапии при трижды негативном раке молочной железы (ТНРМЖ).

Материалы и методы. Изучены полиморфные маркеры генов *XRCC1*, *ERCC5*, *CDKN1A1* и *TP53* в образцах крови 67 пациенток с ТНРМЖ II–III стадии методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с флуоресцентными аллельспецифичными зондами. Результаты определения статуса маркеров были сопоставлены с БРВ и ОВ с использованием метода Каплана–Мейера и *log-rank*-теста.

Результаты. Выявлена связь полиморфного маркера rs25487 гена *XRCC1* с БРВ (носительство генотипа Т/Т связано с уменьшением медианы БРВ – 15,6 мес по сравнению с 34,3 мес, $p = 0,013$) и ОВ (носительство аллеля Т ассоциировалось с уменьшением медианы ОВ – 24,3 мес по сравнению с 34,6 мес, $p = 0,041$) вне зависимости от *BRCA*-статуса. При изучении полиморфного маркера rs17655 гена *ERCC5* получены достоверные различия в БРВ в период от 15,4 до 60,0 мес наблюдения (носительство аллеля С связано с уменьшением медианы БРВ – 20,0 мес по сравнению с 35,2 мес, $p = 0,035$). При рассмотрении генотипов маркера гена *ERCC5* выявлены различия между больными с генотипом С/С ($M = 15,9$ мес) и 2 другими генотипами ($M = 33,6$ мес), $p = 0,039$. Для маркера rs1801270 гена *CDKN1A1* получены значимые различия в БРВ в период от 15,4 до 60,0 мес наблюдения (для носительниц аллеля А наблюдалось уменьшение медианы БРВ – 16,6 мес по сравнению с 32,0 мес, $p = 0,046$). Для маркера гена *TP53* (rs1042522) обнаружена тенденция к связи со снижением ОВ для носительниц минорной гомозиготы С/С, представляющаяся перспективной для последующего изучения.

Выводы. Выявлена связь изученных полиморфных маркеров генов *XRCC1* (rs25487), *ERCC5* (rs17655) и *CDKN1A1* (rs1801270) с БРВ и связь с ОВ для маркера гена *XRCC1* (rs25487) у пациенток с ТНРМЖ. Эти данные могут позволить при дальнейшей валидации индивидуализировать лечение данной категории больных.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, платиносодержащая химиотерапия, полиморфный маркер, ген *XRCC1*, *ERCC5*, *TP53*, *CDKN1A1*, мутации *BRCA1/2*

Для цитирования: Заварыкина Т.М., Ломскова П.К., Капралова М.А. и др. Связь полиморфных маркеров генов *XRCC1*, *ERCC5*, *TP53*, *CDKN1A1* с выживаемостью больных после платиносодержащей химиотерапии при трижды

негативном раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):69–80. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-69-80

Association of polymorphic markers of the *XRCC1*, *ERCC5*, *TP53*, *CDKN1A1* genes with the survival of patients after platinum-based chemotherapy for triple negative breast cancer

T.M. Zavarykina¹, P.K. Lomsikova¹, M.A. Kapralova¹, O.O. Gordeeva², I.P. Ganshina³, D.S. Khodyrev⁴, S.V. Khokhlova⁵, I.V. Kolyadina^{5, 6}

¹N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of RAS; 4 Kosygina St., Moscow 119334, Russia;

²Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency of Russia; 1a Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁴Federal Research Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of Federal Medical Biological Agency of Russia; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

⁵V.I. Kulakov Research National Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

⁶Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Tatyana Mikhaylovna Zavarykina tpatievskaya@yandex.ru

Background. Breast cancer is the most common cancer among women. Triple negative breast cancer (TNBC) is the most aggressive subtype of breast cancer, in which there are no special targets for therapy. Therefore chemotherapy is still leading treatment for TNBC including the regimens with platinum drugs.

Aim. To study the association of polymorphic markers of the genes *XRCC1* (rs25487), *ERCC5* (rs17655), *TP53* (rs1042522), *CDKN1A1* (rs1801270) with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of TNBC patients after platinum-based neoadjuvant chemotherapy.

Materials and methods. Polymorphic markers of the *XRCC1*, *ERCC5*, *CDKN1A* and *TP53* genes were studied in blood samples of 67 patients with stage II–III TNBC by real-time polymerase chain reaction with fluorescent allele-specific probes. The results of determining the markers were compared with PFS and OS using the Kaplan–Meyer method and the *log-rank*-test.

Results. The association was found for the polymorphic marker rs25487 of the *XRCC1* gene with PFS (carrying the T/T genotype was associated with a decrease of median PFS: 15.6 months versus 34.3 months, $p = 0.013$) and OS (carrying the T allele was associated with a decrease of median OS: 24.3 months versus 34.6 months, $p = 0.041$) without depending on the *BRCA* status. For the polymorphic marker rs17655 of the *ERCC5* gene, significant difference in PFS was obtained in the period from 15.4 to 60.0 months of follow-up (the carrier of the C allele was associated with a decrease of median PFS: 20.0 months versus 35.2 months, $p = 0.035$). When considering the genotypes of the polymorphic marker of the *ERCC5* gene differences were revealed between patients with the C/C genotype ($M = 15.9$ months) and two other genotypes ($M = 33.6$ months), $p = 0.039$. For the polymorphic marker rs1801270 of the *CDKN1A* gene significant differences in PFS were obtained in the period from 15.4 to 60.0 months of follow-up (for carriers of allele A, a decrease in median PFS was observed: 16.6 months versus 32.0 months, $p = 0.046$). For the polymorphic marker of the *TP53* gene (rs1042522) a tendency to decrease OS for carriers of the C/C genotype was found seems promising for further study.

Conclusion. The association of the studied polymorphic markers of the genes *XRCC1* (rs25487), *ERCC5* (rs17655) and *CDKN1A* (rs1801270) with PFS was revealed in patients with TNBC. Association with OS was obtained for the polymorphic marker of the *XRCC1* gene (rs25487). These data may allow for further validation to individualize the treatment of this category of patients.

Keywords: triple negative breast cancer, platinum-based chemotherapy, polymorphic marker, *XRCC1* gene, *ERCC5*, *TP53*, *CDKN1A*, *BRCA1/2* mutations

For citation: Zavarykina T.M., Lomsikova P.K., Kapralova M.A. et al. Association of polymorphic markers of the *XRCC1*, *ERCC5*, *TP53*, *CDKN1A1* genes with the survival of patients after platinum-based chemotherapy for triple negative breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):69–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-69-80

Введение

Рак молочной железы является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин [1]. Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) представляет собой наиболее неблагоприятный

вариант этого заболевания, характеризующийся агрессивностью течения, высокой частотой раннего рецидивирования, а также отсутствием мишеней для таргетной терапии [2, 3]. Арсенал терапевтических возможностей для распространенных стадий ТНРМЖ

пополнился химиотерапией при наличии PD-L1-экспрессии, а также терапией PARP-ингибиторами — при носительстве патогенных герминальных мутаций генов *BRCA1/2* [4, 5]. Однако наиболее распространенной терапевтической опцией как для раннего, так и для распространенного ТНПМЖ остается химиотерапия (ХТ), в том числе с включением производных платины [3, 6–8]. Поиск маркеров эффективности платиносодержащей ХТ при ТНПМЖ является актуальной задачей, направленной на улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных и уменьшение токсичности терапии.

Механизм действия ХТ на основе препаратов платины заключается во внесении двунитевых разрывов в ДНК клетки, задержке клеточного цикла и инициации апоптоза опухолевой клетки [9]. Гены системы репарации ДНК являются ключевыми в ответе на платиносодержащую ХТ. Наиболее важным изученным нарушением в случае РМЖ является носительство мутации в генах *BRCA1* и/или *BRCA2*. Эти мутации наблюдаются в 10 % случаев РМЖ и характерны для наследственного варианта заболевания. Гены *BRCA1/2* являются генами-онкосупрессорами, они играют ключевую роль в системе репарации ДНК методом гомологичной рекомбинации. Известно, что большинство случаев РМЖ с мутациями *BRCA1* ассоциированы с трижды негативным фенотипом, тогда как мутации гена *BRCA2* по большей части наблюдаются у больных с люминальным подтипом РМЖ [10]. Опухоль, развивающаяся у носителей мутаций в гене *BRCA1/2*, имеет высокую чувствительность к широкому спектру современных химиопрепаратов, в частности к препаратам платины, и лучший ответ на неоадьювантную ХТ в целом [11, 12]. Применение препаратов платины обеспечивает высокую частоту полных патоморфологических регрессов (суррогатного маркера эффективности ХТ) у больных как с *BRCA*-ассоциированным, так и со спорадическим ТНПМЖ [3, 13]. Достоверных различий в частоте полных патоморфологических регрессов при сравнении носителей наследственной мутации гена *BRCA1* с больными без мутаций в этом гене выявлено не было [3, 6, 11, 14].

Ответ на платиносодержащую ХТ может быть также обусловлен активностью других систем репарации ДНК, в частности системы эксцизионной репарации оснований (BER) или нуклеотидов (NER). Интегральным белком BER, координирующим сборку всего белкового комплекса репарации, является XRCC1, который кодируется геном *XRCC1* [15, 16].

Экспрессия гена *XRCC1* играет важную роль в качестве маркера состояния системы репарации BER и уровня повреждений опухолевых клеток при ТНПМЖ [17], а также имеет прогностическое значение для клинического ответа опухоли [18]. Кроме того, в метастатических очагах у больных с прогрессированием РМЖ

выявлена повышенная экспрессия белка XRCC1, и показана связь этого показателя с риском метастазирования [19].

Функция белка XRCC1 не ограничивается системой репарации путем BER, он также участвует в репарации однонитевых разрывов ДНК (SSBR). Помимо этого, белок XRCC1 входит в систему репарации двунитевых разрывов путем соединения негомолотичных концов (NHEJ), взаимодействуя с PARP1, а также в систему эксцизионной репарации путем NER, так как взаимодействует с LIG3 (лигазой IIIα) [16]. Дефицит XRCC1 вызывает накопление мутаций вследствие нерепарированных разрывов ДНК, а также вызывает геномный стресс, который может привести к гибели клетки [20].

В работе Т. Abdel-Fatah и соавт. для рака яичников была показана связь экспрессии гена *XRCC1* не только с клинико-патологическим ответом опухоли, но и с выживаемостью пациенток. В данном исследовании в опытах на культурах клеток было выявлено, что чувствительность к цисплатину в *XRCC1*-отрицательных клетках была связана с накоплением двунитевых разрывов ДНК и остановкой клеточного цикла в точке G2/M с последующей гибелью клеток. В клинической части исследования у пациенток с повышенной экспрессией гена *XRCC1* наблюдались повышенный риск рецидива и снижение выживаемости [21]. Одним из наиболее изученных и важных с функциональной точки зрения является полиморфный маркер rs25487 гена *XRCC1*. Данный маркер проявляется в замене Т (тимин) на G (гуанин) в последовательности ДНК и модификации аминокислотного состава кодируемого белка в 399-й позиции: замене глутамин (Gln) на аргинин (Arg), что влияет на нормальную функцию белка XRCC1, изменяя эффективность репарации ДНК. Связь полиморфного маркера rs25487 гена *XRCC1* с эффективностью платиносодержащей ХТ была показана в работах на ряде видов рака [22–24].

Система репарации NER и изменения в ней, в частности однонуклеотидные полиморфизмы, также играют важную роль в ответе на цитотоксическую терапию [25]. В случае острого лимфобластного лейкоза у детей были выявлены различия в экспрессии генов системы NER между группами пациентов с ранним и поздним рецидивом [26]. Одним из ключевых генов системы NER является ген *ERCC5* (*XPG*). Продукт этого гена обладает эндонуклеазной активностью и участвует во внесении 3'-разреза в область повреждения при репарации путем NER [27]. Одним из наиболее изученных полиморфных маркеров гена *ERCC5* является rs17655, который выражается в замене G (гуанин) на C (цитозин), что приводит к аминокислотной замене аспарагиновой кислоты (Asp) на гистидин (His) в C-концевой части белка. Это вызывает изменения функции белка и его взаимодействия с комплексом

белков NER, влияя тем самым на активность репарации ДНК [28].

Для данного гена было выявлено влияние полиморфных маркеров –763A>G и +25A>G, находящихся в промоторе гена и изменяющих уровень синтеза мРНК, на риск прогрессирования и общую выживаемость (ОВ) у больных с распространенным колоректальным раком, получавших платиносодержащую ХТ [29], а также связь полиморфизма rs2228959 со снижением ОВ больных [30].

В ответе на цитотоксическую терапию крайне важно функционирование системы контроля клеточного цикла, которая также влияет на запуск репаративных процессов в клетке. При попадании в клетку цитотоксических агентов, в частности препаратов платины, происходят активация этой системы и остановка клеточного цикла в сверхточных точках. Известно, что цисплатин вызывает повышение уровня ключевых для клеточного цикла белков p53, mdm2 и p21, которые отвечают за прохождение клетки сверхточных точек митоза, как G1–S, так и G2–M. При этом поврежденные клетки останавливаются в соответствующих фазах клеточного цикла для репарации ДНК или инициации апоптоза. В то же время показано, что в резистентных к цисплатину клетках рака яичников и рака легкого не происходит арест клеточного цикла и апоптоз [31, 32].

Для ТНРМЖ была выявлена значимая роль гена *TP53* и его обратной регуляции в ответе на ХТ препаратами платины в работе с использованием ингибитора белок-белковых взаимодействий Nutlin-3a, который блокирует присоединение белка mdm2 (обратного регулятора p53) к ключевым сигнальным молекулам p53 и p73α, что приводит к активации апоптоза [33].

Ген *TP53* кодирует p53 – важнейший белок этой системы. Установлено большое число полиморфных вариантов, из которых функционально наиболее значимым является rs1042522. Он характеризуется заменой С (цитозин) на G (гуанин) в 4-м экзоне гена *TP53*, что сопровождается аминокислотной заменой в 72-м кодоне белкового продукта. Две изоформы белка p53, содержащие в данном полиморфном маркере аминокислоты пролин (Pro) или аргинин (Arg), различаются по структурным, биохимическим и биологическим свойствам. Известно, что при носительстве аллеля Arg белок p53 способен более эффективно индуцировать апоптоз, тогда как в случае носительства аллеля Pro он более эффективен в инициации остановки клеточного цикла в фазе G1 и активации репарации ДНК [34, 35]. Было показано, что данный полиморфный маркер влияет на эффективность и токсичность ряда лекарственных веществ, в том числе препаратов платины [36, 37].

Важное звено в этой системе – белок p21, который кодируется геном *CDKN1A* и является одной из основ-

ных мишеней белка p53. p21 – основной белок, экспрессия которого повышается активированным p53 в ответ на повреждение ДНК [38]. При этом p21 ингибирует активность циклинзависимых киназ (CDK1 и CDK2), что приводит к аресту клеточного цикла в сверхточной точке.

Была выявлена ключевая роль гена *CDKN1A* в активации пути *CDKN1A/PTN/PTPRZ1* при действии ХТ и его критическая роль в химиорезистентности при ТНРМЖ [39].

Для пациентов с РМЖ более высокая экспрессия p21 связана с более агрессивным фенотипом заболевания, более низкой выживаемостью и худшим ответом на системную терапию [40]. В работе на различных культурах клеток была показана связь высокой экспрессии белка p21 с резистентностью к цисплатину [41, 42]. При этом в случае ингибирования экспрессии p21 любыми методами (использованием ингибитора, нокаут гена или методом CRISPR/Cas для создания p21-дефицитных клеток) в эксперименте удавалось преодолеть платинорезистентность клеток [41, 43, 44]. Однако в ряде работ была выявлена связь снижения экспрессии белка p21 с прогрессией опухоли и негативным прогнозом [45, 46]. При более детальном исследовании данного феномена было показано, что как значительное увеличение, так и существенное снижение экспрессии белка p21 является маркером негативного прогноза, тогда как умеренные уровни p21 связаны с благоприятными исходами [47].

Полиморфный маркер rs1801270 гена *CDKN1A* характеризуется заменой С→А, которая приводит к замене аминокислоты серин (Ser) на аргинин (Arg) в 31-м кодоне белкового продукта. Минорный генотип А у пациентов с раком желудка связан с клиническим ответом на ХТ и гематологической токсичностью [48]. Также показано, что генотипы СА и АА гена *CDKN1A* встречались значительно реже у больных РМЖ с метастазами в лимфатические узлы и большим размером опухоли ($p = 0,041$ и $0,022$ соответственно) [40].

Цель исследования – изучение связи полиморфных маркеров генов *XRCC1* (rs25487), *ERCC5* (rs17655), *TP53* (rs1042522), *CDKN1A1* (rs1801270) с безрецидивной выживаемостью (БРВ) и ОВ больных после платиносодержащей неоадьювантной ХТ при ТНРМЖ.

Материалы и методы

Были изучены образцы крови 67 пациенток с ТНРМЖ II–III стадии, проходивших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (табл. 1). Диагноз устанавливали на основании гистологического исследования в лечебном учреждении. Все пациентки

получали платиносодержащую неoadъювантную ХТ (доцетаксел или паклитаксел в комбинации с карбоплатином/цисплатином). Образцы крови отбирались до проведения ХТ, после чего из них была выделена ДНК с использованием набора реагентов Diatom DNA Prep 400 (ООО «Лаборатория Изоген», Россия). Полиморфные маркеры генов были исследованы методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с флуоресцентными аллельспецифичными зондами на приборе CFX96 Touch Real-Time System (Bio-Rad, США). Последовательности и температура отжига ($T_{отж.}$) использованных в работе праймеров и зондов указаны в табл. 2. Данные о носительстве мутаций в генах *BRCA1/2* были получены из лечебных учреждений. Статистический анализ проводился в программе Statistica 8.0 (StatSoft, США). Результаты определения маркера сопоставляли с БРВ и ОВ с использованием метода Каплана–Мейера и *log-rank*-теста. Различия при значениях $p < 0,05$ оценивались как значимые.

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика больных, $n = 67$
Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients, $n = 67$

Показатель Indicator	Значение Value
Возраст (лет), мин.—макс. Age (years old), min—max	22–77
Возраст (лет), медиана Age (years old), median	51
Стадия, n (%): Stage, n (%):	
IIa	8 (11,94)
IIb	17 (25,37)
IIIa	6 (8,96)
IIIb	16 (23,88)
IIIc	20 (29,85)
Степень дифференцировки, n (%): Grade, n (%):	
2	29 (43,28)
3	31 (46,27)

Результаты

Медиана продолжительности наблюдения на момент анализа результатов составила 27,6 (6,4–66,9) мес. Была изучена связь полиморфных маркеров генов с БРВ и ОВ больных.

Маркер rs25487 гена *XRCC1*. Была выявлена тенденция к уменьшению медианы БРВ у носительниц аллеля Т маркера rs25487 гена *XRCC1* (19,9 мес) по сравнению с больными, у которых этот аллель отсутствовал (32,6 мес), $p = 0,077$ (рис. 1). При рассмотрении генотипов эта связь проявлялась более явно: при носительстве генотипа Т/Т медиана БРВ составляла 15,6 мес, для 2 других генотипов – 34,3 мес, $p = 0,013$ (рис. 2).

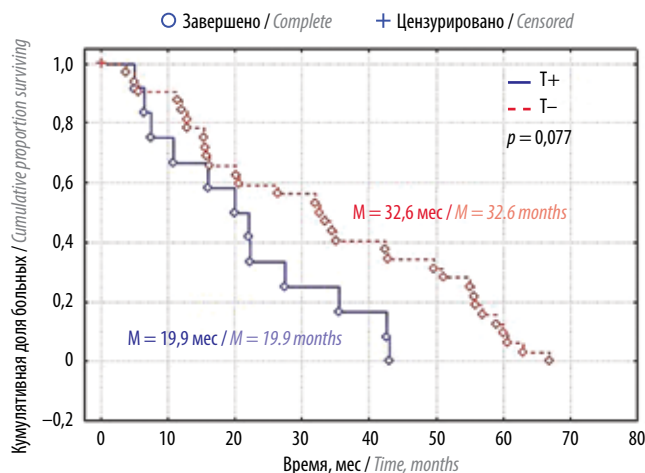


Рис. 1. Связь носительства аллеля Т полиморфного маркера rs25487 гена *XRCC1* с безрецидивной выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы

Fig. 1. Association of the allele T of the polymorphic marker rs25487 of the *XRCC1* gene with progression-free survival in triple negative breast cancer patients

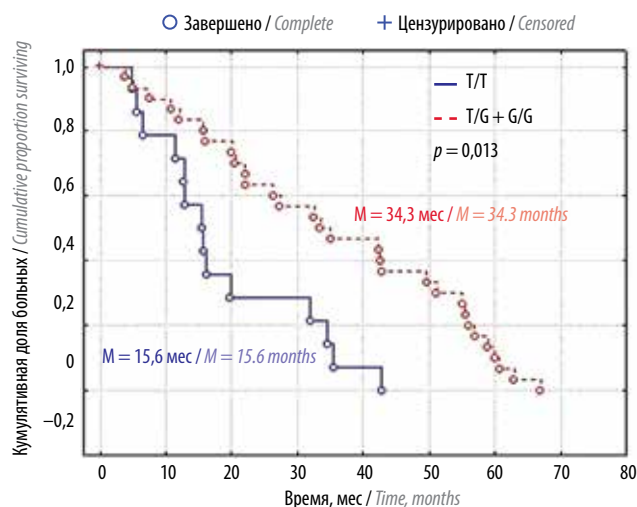


Рис. 2. Связь генотипов полиморфного маркера rs25487 гена *XRCC1* с безрецидивной выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы

Fig. 2. Association of the genotypes of the polymorphic marker rs25487 of the *XRCC1* gene with progression-free survival in triple negative breast cancer patients

Данные по носительству мутаций в генах *BRCA1/2* были доступны для 42 пациенток (у 13 мутации выявлены, у 29 – нет). При делении пациенток по *BRCA*-статусу выявлена тенденция к увеличению медианы БРВ при носительстве мутации в гене *BRCA1/2* (для носительниц мутации – 33,5 мес, при отсутствии мутации – 16,0 мес, $p = 0,085$ (рис. 3)), что соответствует данным литературы [11, 14]. Была выделена подгруппа больных с отсутствием мутаций в генах *BRCA1/2*, при этом носительство генотипа Т/Т маркера rs25487 гена *XRCC1* у этих больных было связано с тенденцией к уменьшению медианы БРВ (15,7 мес), тогда как

Таблица 2. Условия анализа полиморфных маркеров
Table 2. Conditions for the analysis of polymorphic markers

Маркер Polymorphic marker	Праймеры и зонды Primers and probes	$T_{отж.}, ^\circ\text{C}$ /длина ампликона, п. н. $T_a, ^\circ\text{C}$ /amplicon length, bsp
Gln399Arg <i>XRCC1</i> rs25487	F: GCTCCTCTCAGTAGTCTG R: CTGGCATCTTCACTTCTG FAM: CCTTACCTCTGGGAGGGC VIC: CCTTACCTCCGGGAGGGC	65,7/283
Asp1104His <i>ERCC5</i> rs17655	F: AGAGGCATAACAAATACC R: TCGTCATCACTATCACTA FAM: CTTCAGTGAAGATGCTGAAAG VIC: CTTCAGTGAACATGCTGAAAG	60/290
Arg72Pro <i>TP53</i> rs1042522	F: GGTGTAGGAGCTGCTGGTG R: CTGGTAAGGACAAGGGTTGGG FAM: AGGGGCCACGGGGGGGAGCAG VIC: AGGGGCCACGCGGGGAGCAG	64/271
Ser31Arg <i>CDKN1A</i> rs1801270	F: CTGGAAGGAGTGAGAGAG R: GGTGACAAAGTCGAAGTTC FAM: AGCTGAGCCGCGGACTGT VIC: AGCTGAGACGCGACTGT	64/296

Примечание. F и R – праймеры, где F – прямой, R – обратный; FAM и VIC – ДНК-зонды, меченные соответствующими флуоресцентными красителями; $T_{отж.}$ – температура отжига.
Note. F and R – primers where the F – forward, R – reverse; FAM and VIC – DNA-probes marked with fluorescent dyes; T_a – annealing temperature.

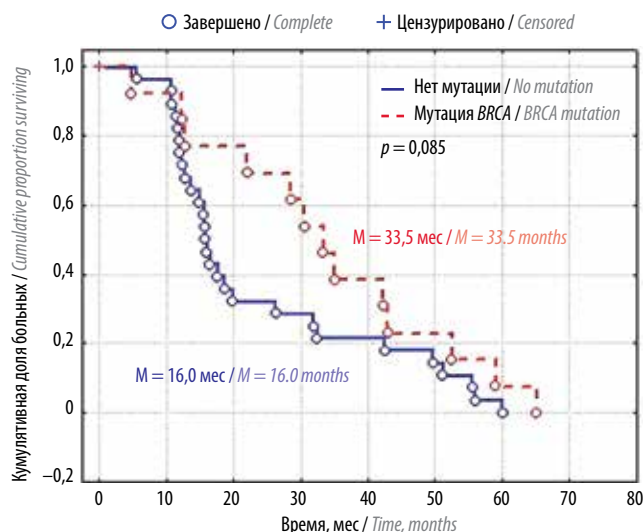


Рис. 3. Связь носительства мутации в генах *BRCA1/2* с безрецидивной выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы
Fig. 3. Association of mutation in genes *BRCA1/2* with progression-free survival in triple negative breast cancer patients

носительство аллеля G – с увеличением этого показателя (32,6 мес), $p = 0,060$ (рис. 4). Для носительства аллеля T получены данные, сходные с общей группой ($p = 0,070$). Это согласуется с результатами, полученными в общей группе больных.

Мы рассмотрели возможные сочетания *BRCA*-статуса с аллелями полиморфного маркера гена *XRCC1*. Сочетание отсутствия мутаций как негативного фактора по результатам анализа БРВ и наличия предра-

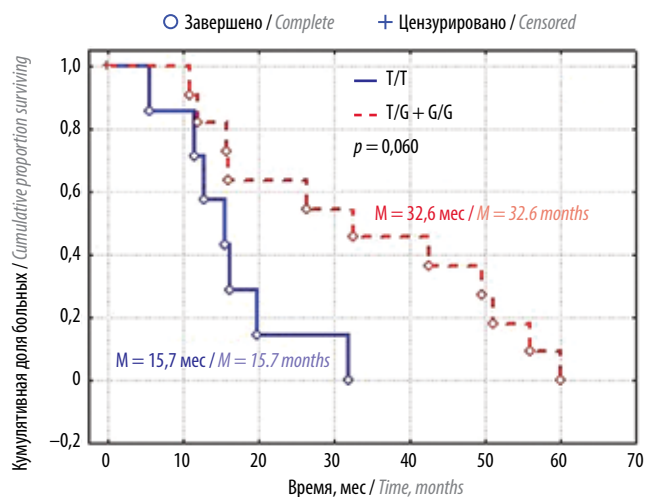


Рис. 4. Связь генотипов полиморфного маркера rs25487 гена *XRCC1* с безрецидивной выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы с отсутствием мутаций в генах *BRCA1/2*

Fig. 4. Association of the genotypes of the polymorphic marker rs25487 of the *XRCC1* gene with progression-free survival in triple negative breast cancer patients without mutations in *BRCA1/2* genes

сполагающего аллеля T наблюдалось в малом количестве случаев (3 пациентки). Противоположное сочетание носительства мутаций генов *BRCA1/2* и аллеля C гена *XRCC1* наблюдалось у 7 больных. При этом медиана БРВ у больных с данным гаплотипом составила 35,1 мес, тогда как без сочетания – 16,1 мес, причем различия были значимы только до 40 мес наблюдения ($p = 0,021$).

При анализе ОВ носительство аллеля Т маркера rs25487 гена *XRCC1* было связано с уменьшением медианы ОВ, при этом для носительниц аллеля Т медиана ОВ составляла 24,3 мес, тогда как при отсутствии аллеля Т (генотип G/G) – 34,6 мес, $p = 0,041$ (рис. 5). Для генотипа Т/Т значимых различий получено не было, несмотря на уменьшение медианы БРВ до 15,7 мес по сравнению с 42,3 мес для 2 других генотипов, $p > 0,05$.

Выявлено отсутствие связи ОВ с носительством мутации в генах *BRCA1/2* ($p = 0,82$) (рис. 6).

Сочетанное носительство мутации в генах *BRCA1/2* и генотипа С/С маркера rs25487 гена *XRCC1* выявлено у 5 больных. При этом наблюдалось отсутствие собы-

тий (смертей) при медиане продолжительности наблюдения 35,1 мес по сравнению с медианой ОВ без данного сочетания 26,4 мес, однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,23$).

Маркер rs17655 гена *ERCC5*. Для носителей аллеля С маркера rs17655 гена *ERCC5* были получены достоверные различия в БРВ в период от 15,4 до 60,0 мес наблюдения ($p = 0,035$) (рис. 7). При этом медиана БРВ составляла 20,0 мес для носительниц минорного аллеля С и 35,2 мес при отсутствии этого аллеля. В подгруппе больных без мутаций в генах *BRCA1/2* провести анализ не представлялось возможным, так как в нее попало малое число носительниц минорного аллеля С.

При рассмотрении генотипов выявлены различия между больными с генотипом С/С ($M = 15,9$ мес) и 2 другими генотипами (33,6 мес), $p = 0,039$ (рис. 8).

Связи с ОВ для маркера rs17655 гена *ERCC5* выявлено не было.

Маркер rs1801270 гена *CDKN1A*. При рассмотрении маркера rs1801270 гена *CDKN1A* получены результаты, сходные с таковыми для предыдущего маркера: выявлены значимые различия в БРВ в период от 15,4 до 60,0 мес наблюдения ($p = 0,046$) в зависимости от наличия или отсутствия аллеля А (рис. 9). При этом для носительниц аллеля А наблюдалось уменьшение медианы БРВ ($M = 16,6$ мес), тогда как при его отсутствии – увеличение ($M = 32,0$ мес). В случае подгруппы с отсутствием мутации в генах *BRCA1/2* провести анализ также, как и для предыдущего маркера, не удалось в связи с малым числом носительниц аллеля А, попавших в эту подгруппу. Анализ генотипов выявил тенденцию к уменьшению медианы БРВ у носительниц генотипов С/А и А/А (18,3 и 14,5 мес соответственно)

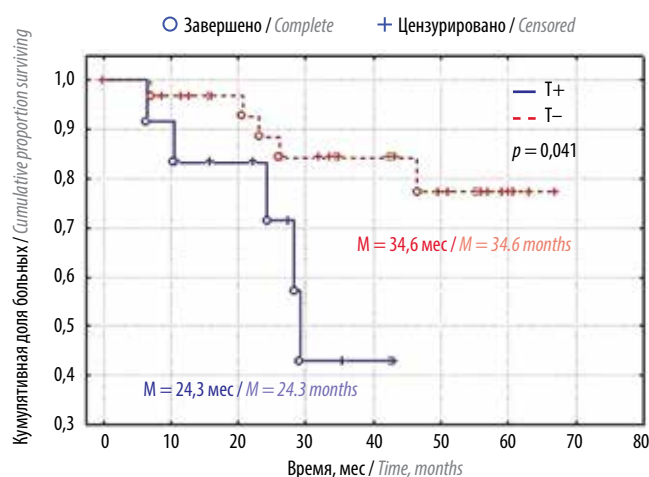


Рис. 5. Связь носительства аллеля Т полиморфного маркера rs25487 гена *XRCC1* с общей выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы

Fig. 5. Association of the allele T of the polymorphic marker rs25487 of the *XRCC1* gene with overall survival in triple negative breast cancer patients

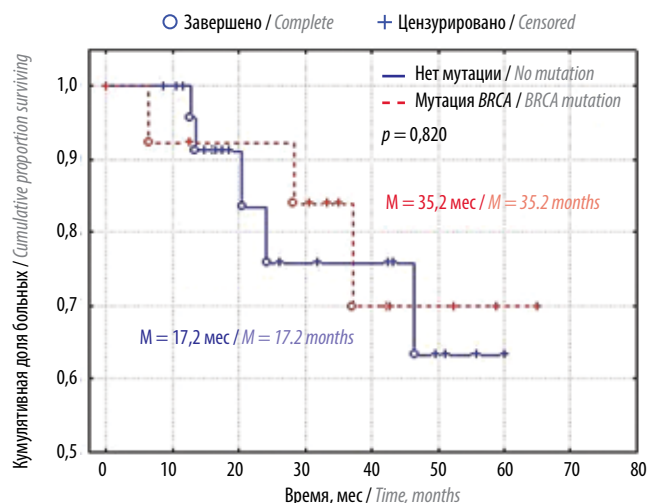


Рис. 6. Связь носительства мутации в генах *BRCA1/2* с общей выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы

Fig. 6. Association of mutation in genes *BRCA1/2* gene with overall survival in triple negative breast cancer patients

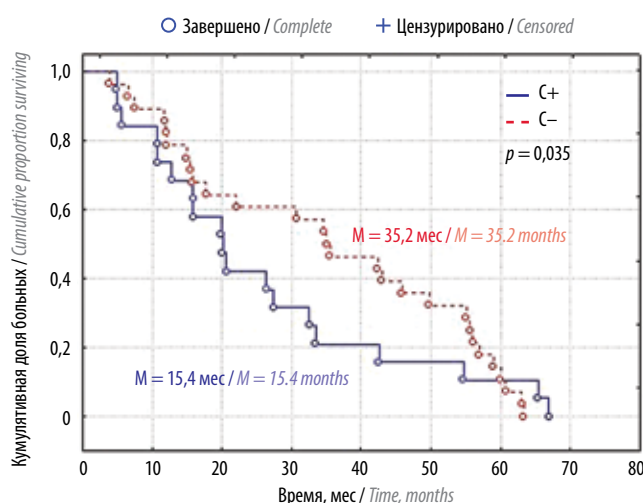


Рис. 7. Связь носительства аллеля С полиморфного маркера rs17655 гена *ERCC5* с безрецидивной выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы

Fig. 7. Association of the allele C of the polymorphic marker rs17655 of the *ERCC5* gene with progression-free survival in triple negative breast cancer patients

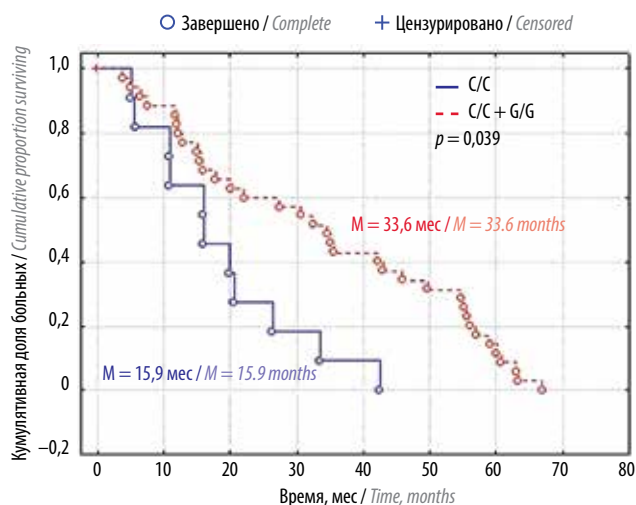


Рис. 8. Связь генотипов полиморфного маркера rs17655 гена ERCC5 с безрецидивной выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы

Fig. 8. Association of the genotypes of the polymorphic marker rs17655 of the ERCC5 gene with progression-free survival in triple negative breast cancer patients

по сравнению с генотипом C/C (32,6 мес), однако не достигшую статистической значимости из-за небольшого числа больных с генотипом A/A (7 пациентов), $p > 0,05$.

Связи с ОВ для маркера rs1801270 гена CDKN1A выявлено не было.

Маркер rs1042522 гена TP53. В случае маркера rs1042522 гена TP53 носительство аллеля G наблюдалось у 5 больных. При этом медиана БРВ составляла 42,5 мес по сравнению с 21,4 мес для больных с отсутствием этого аллеля. Медиана ОВ для носительниц аллеля G не достигнута, медиана продолжительности наблюдения — 42,5 мес, тогда как для пациенток, у которых этот аллель отсутствовал (генотип C/C), медиана ОВ составила 28,3 мес (рис. 10). Различия в обоих случаях не были статистически значимы, вероятнее всего, из-за небольшого числа носительниц аллеля G ($p > 0,05$).

Обсуждение

В работе были исследованы полиморфные маркеры генов XRCC1 (rs25487), ERCC5 (rs17655), TP53 (rs1042522), CDKN1A1 (rs1801270) у больных ТНРМЖ и их связь с БРВ и ОВ.

XRCC1. В системе репарации ДНК ген XRCC1 занимает важное место, так как участвует не только в пути BER, но и в репарации путем негомологичного соединения концов [20]. В нашей работе выявлено снижение медианы БРВ при носительстве аллеля Т и, в особенности, генотипа Т/Т вне зависимости от наличия мутации в генах BRCA1/2. Для данного полиморфного маркера была выявлена связь с худшим прогнозом и высоким уровнем платинорезистентности

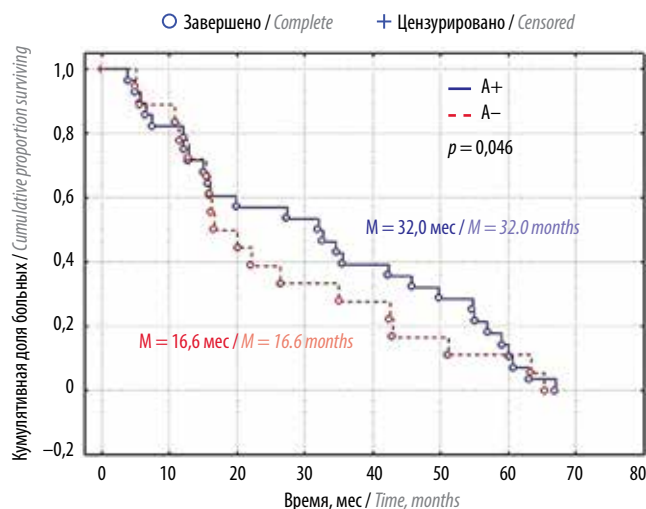


Рис. 9. Связь носительства аллеля А полиморфного маркера rs1801270 гена CDKN1A с безрецидивной выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы

Fig. 9. Association of the allele A of the polymorphic marker rs1801270 of the CDKN1A gene with progression-free survival in triple negative breast cancer patients

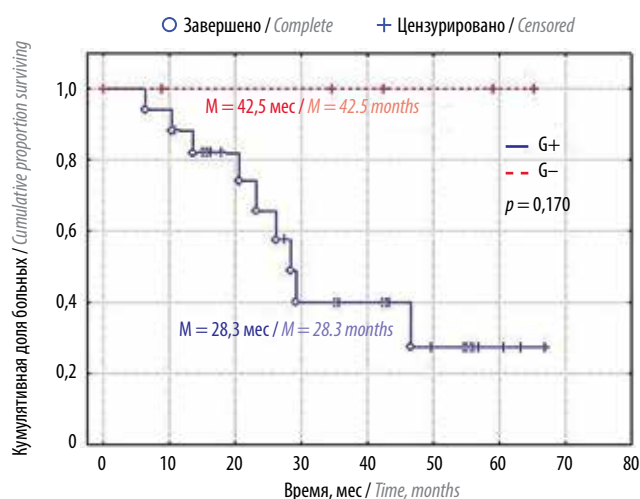


Рис. 10. Связь носительства аллеля G полиморфного маркера rs1042522 гена TP53 с общей выживаемостью у больных трижды негативным раком молочной железы

Fig. 10. Association of the allele G of the polymorphic marker rs1042522 of the TP53 gene with overall survival in triple negative breast cancer patients

при раке яичников [48]. Результаты, полученные нами в исследовании БРВ, согласуются с результатами работы по изучению связи этого же маркера гена XRCC1 с эффективностью платиносодержащей ХТ при раке яичников, в которой было выявлено уменьшение времени без прогрессирования при носительстве аллеля Т ($p = 0,025$) [49].

Были получены данные о том, что поддержание целостности и выживаемость клеток, дефицитных по гену XRCC1, в большой степени зависят от путей репарации двунитевых разрывов. При использовании ингибиторов ATM и DNA-РКс, которые отвечают

за репарацию двунитевых разрывов ДНК, в дефицитных по *XRCC1* клетках рака молочной железы была выявлена индукция синтетической летальности за счет накопления двунитевых разрывов ДНК, которые приводили к аресту клеточного цикла в G2-M-фазе и инициации апоптоза [20, 50]. С этим может быть связана обнаруженная в работе связь полиморфного маркера гена *XRCC1* с ОБ больных ТНРМЖ. В целом полученные данные позволяют сделать вывод о важной роли изученного маркера гена *XRCC1* в ответе на платино-содержащую ХТ.

ERCC5. Ген *ERCC5* кодирует один из ключевых ферментов системы репарации ДНК путем NER. Полиморфный маркер rs17655 находится на С-конце белка, который взаимодействует с фактором транскрипции TFIIH при сборке белкового комплекса репарации [27, 51]. Замена аминокислоты в этой позиции белка влияет на эффективность сборки комплекса с TFIIH и, следовательно, всей системы NER. Нами выявлено уменьшение медианы БРВ при носительстве минорного аллеля С у больных ТНРМЖ. Наиболее значимо данная связь проявляется для генотипа С/С. В работе E. Caiola и соавт. для рака яичников выявлена подобная зависимость: у носительниц генотипа С/С этого же полиморфного маркера наблюдалось снижение времени до прогрессирования заболевания в европейской популяции [52]. Также было показано, что снижение экспрессии гена *XPG* у больных раком яичников связано с лучшим клиническим ответом на цисплатин [53].

TP53. Известно, что у аллеля Pro сниженная способность к инициации апоптоза [34, 35], тогда как в ряде работ показано, что резистентность клеток опухоли к препаратам платины связана со снижением или отсутствием индукции апоптоза [32, 41, 43]. В нашей работе выявлено отсутствие событий (смертей) при рассмотрении ОБ для пациенток, имеющих аллель G или Arg. В связи с тем, что данный аллель достаточно редок, среди исследованной нами выборки было выявлено 5 пациенток с таким генотипом. При этом у носитель-

ниц генотипа С/С, или Pro/Pro, наблюдается тенденция к снижению ОБ. Вероятно, это связано со сниженной способностью гомозиготы Pro/Pro индуцировать апоптоз, что крайне важно при формировании резистентности к платиносодержащим препаратам. Полученные данные согласуются с работой V. Galic и соавт., в которой показано снижение ОБ больных раком яичников для носителей генотипа Pro/Pro [54].

CDKN1A. В нашем исследовании носительство аллеля А полиморфного маркера rs1801270 гена *CDKN1A* было связано с уменьшением БРВ в период от 15 до 60 мес наблюдения. Данный маркер гена *CDKN1A* характеризуется значимо сниженной экспрессией белкового продукта гена при носительстве минорного аллеля А (замена аминокислоты на Arg) [55]. При этом показано, что резистентность к препаратам платины может быть связана не только с повышенной экспрессией белка p21 [40–42], но и со снижением его экспрессии [45, 46], в чем проявляется двойственность свойств этого белка, демонстрирующего одновременно качества гена – супрессора опухоли и онкогена [47]. Таким образом, носительство минорного аллеля А, вызывая понижение экспрессии белка p21, оказывает влияние на формирование резистентности опухолевых клеток к действию платиносодержащей ХТ.

Выводы

Выявлена связь изученных полиморфных маркеров генов *XRCC1* (rs25487), *ERCC5* (rs17655) и *CDKN1A* (rs1801270) с БРВ у пациенток с ТНРМЖ. Обнаружена связь с ОБ для полиморфного маркера гена *XRCC1* (rs25487), а также тенденция к связи с ОБ для носительниц минорной гомозиготы С/С маркера гена *TP53* (rs1042522), представляющаяся перспективной для последующего изучения. Эти данные могут позволить при дальнейшей валидации индивидуализировать лечение данной категории больных, оптимизировать режимы неoadъювантной ХТ и избежать нежелательной токсичности лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p. (In Russ.)
2. Морозов Д.А., Колядина И.В., Ганьшина И.П. и др. Особенности ответа на неoadъювантную химиотерапию у больных с агрессивными биологическими подтипами рака молочной железы II–III стадий (оригинальное исследование). Злокачественные опухоли 2021;11(4):5–13. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-5-13 Morozov D.A., Kolyadina I.V., Ganshina I.P. et al. Characteristics of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with aggressive biological subtypes of stage II–III breast cancer. Original study. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours 2021;11(4):5–13. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-5-13
3. Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова Л.Г. и др. Эффективность неoadъювантной химиотерапии и выживаемость у пациенток старшей возрастной группы с трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. Современная онкология 2019;21(3):46–51. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190477

- Gordeeva O.O., Kolyadina I.V., Zhukova L.G. et al. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy and survival in older patients with stages II to III triple-negative breast cancer. *Sovremennaya onkologiya* = Journal of Modern Oncology 2019;21(3):46–51. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190477
4. Гречухина К.С., Жукова Л.Г. Иммуноterapia в комбинации с химиотерапией при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом — первая «таргетная» терапия, но только для «таргетной» популяции. *Современная онкология* 2019;21(3):33–7. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190655
Grechukhina K.S., Zhukova L.G. Immunotherapy in combination with chemotherapy in triple-negative breast cancer — the first “target” therapy for the “target” patients’ population. *Sovremennaya onkologiya* = Journal of Modern Oncology 2019;21(3):33–7. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190655
 5. Жукова Л.Г., Хаткова Е.И., Ганьшина И.П. и др. Олапариб в лечении HER2-негативного метастатического рака молочной железы. *Медицинский совет* 2020;20:22–30. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-20-22-30
Zhukova L.G., Khatkova E.I., Ganshina I.P. et al. Olaparib in the metastatic HER2-negative breast cancer setting. *Meditsinskiy sovet* = Medical Council 2020;20:22–30. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-20-22-30
 6. Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова Л.Г. и др. Эффективность и безопасность неoadъювантной химиотерапии в режиме PlATax у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;16(2):25–37. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-25-37
Gordeeva O.O., Kolyadina I.V., Zhukova L.G. et al. Efficacy and safety of cisplatin and paclitaxel (PlATax regimen) in the neoadjuvant treatment of patients with stage II–III triple-negative breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of female reproductive system 2020;16(2):25–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-25-37
 7. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А. и др. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? *Современная онкология* 2017;19(1):9–16.
Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Pavlikova O.A. et al. The evolution of neoadjuvant approach in primary operable breast cancer last decade: modern trend or a real clinical practice? *Sovremennaya onkologiya* = Journal of Modern Oncology 2017;19(1):9–16. (In Russ.)
 8. Колядина И.В. 10 лет успеха эрибулина в лечении HER2-отрицательного мРМЖ: от рандомизированных исследований к рутинной практике. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2021;17(3):59–68. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-59-68
Kolyadina I.V. 10 years of success achieved by eribulin while treating HER2-negative mBC: from randomized studies to routine practice. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(3):59–68. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-59-68
 9. Корман Д.Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов. М.: Практическая медицина, 2014. 336 с.
Korman D.B. Targets and mechanisms of action of antitumor drugs. Moscow: *Practicheskaya meditsina*, 2014. 336 p. (In Russ.)
 10. Toss A., Molinaro E., Venturelli M. et al. *BRCA* detection rate in an Italian cohort of luminal early-onset and triple-negative breast cancer patients without family history: when biology overcomes genealogy. *Cancers (Basel)* 2020;12(5):1252. DOI: 10.3390/cancers12051252
 11. Wunderle M., Gass P., Häberle L. et al. *BRCA* mutations and their influence on pathological complete response and prognosis in a clinical cohort of neoadjuvantly treated breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2018;171:85–94. DOI: 10.1007/s10549-018-4797-8
 12. Tutt A., Tovey H., Cheang M.C.U. et al. Carboplatin in *BRCA1/2*-mutated and triple-negative breast cancer *BRCA*ness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24(5):628–37. DOI: 10.1038/s41591-018-0009-7
 13. Sharma P., Stecklein Sh.R., Kimler B.F. et al. Efficacy of neoadjuvant carboplatin/docetaxel chemotherapy in sporadic and *BRCA*-associated triple-negative breast cancer (TNBC). *ASCO Meeting Abstracts* 2014;32(15):1022. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.1022
 14. Hahnen E., Lederer B., Hauke J. et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:1378–85. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.1007
 15. Kudo K., Gavin E., Das S. et al. Inhibition of Gli1 results in altered c-Jun activation, inhibition of cisplatin-induced upregulation of ERCC1, XPD and XRCC1, and inhibition of platinum-DNA adduct repair. *Oncogene* 2012;31:4718–24. DOI: 10.1038/onc.2011.610
 16. Wright G., Sonavane M., Gassman N.R. Activated STAT3 is a novel regulator of the XRCC1 promoter and selectively increases XRCC1 protein levels in triple negative breast cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22(11):5475. DOI: 10.3390/ijms22115475
 17. Lee K.J., Piatt C.G., Andrews J.F. et al. Defective base excision repair in the response to DNA damaging agents in triple negative breast cancer. *PLoS One* 2019;10(14):e0223725. DOI: 10.1371/journal.pone.0223725
 18. Tarek M.A., Fatah A., Arora A. et al. DNA repair prognostic index modelling reveals an essential role for base excision repair in influencing clinical outcomes in ER negative and triple negative breast. *Oncotarget* 2015;26(6):21964–78. DOI: 10.18632/oncotarget.4157
 19. Yang Y., Li X., Hao L. et al. The diagnostic value of DNA repair gene in breast cancer metastasis. *Sci Rep* 2020;10(1):19626. DOI: 10.1038/s41598-020-76577-2
 20. Gee M.E., Faraahi Z., McCormick A. et al. DNA damage repair in ovarian cancer: unlocking the heterogeneity. *J Ovarian Res* 2018;11:50. DOI: 10.1186/s13048-018-0424-x
 21. Abdel-Fatah T., Sultana R., Abbotts R. et al. Clinicopathological and functional significance of XRCC1 expression in ovarian cancer. *Int J Cancer* 2012;132:2778–86. DOI: 10.1002/ijc.27980
 22. Francia R.D., Lucia L.D., Paolo M.D. et al. Rational selection of predictive pharmacogenomics test for the fluoropyrimidine/oxaliplatin based therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;22(19):4443–5.
 23. Bushra M.U., Rivu S.F., Sifat A.E. et al. Genetic polymorphisms of *GSTP1*, *XRCC1*, *XPC* and *ERCC1*: prediction of clinical outcome of platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients of Bangladesh. *Mol Biol Rep* 2020;47(9):7073–82. DOI: 10.1007/s11033-020-05771-2
 24. Zhang N., Ouyang Y., Chang J. et al. Pharmacogenetic association between *XRCC1* polymorphisms and response to platinum-based chemotherapy in Asian patients with NSCLC: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2020;22:3520764. DOI: 10.1155/2020/3520764
 25. Pasqui A., Boddi A., Campanacci D. A. et al. Alteration of the nucleotide excision repair (NER) pathway in soft tissue sarcoma. *Int J Mol Sci* 2022;23(15):8360. DOI: 10.3390/ijms23158360
 26. Ibrahim O.M., As Sobeai H.M., Grant S.G. et al. Nucleotide excision repair is a predictor of early relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *BMC Med Genomics* 2018;11(1):95. DOI: 10.1186/s12920-018-0422-2
 27. Fagbemi A.F., Orelli B., Scharer O.D. Regulation of endonuclease activity in human nucleotide excision repair. *DNA Repair (Amst)* 2011;10(7):722–9. DOI: 10.1016/j.dnarep.2011.04.022
 28. Wakasugi M., Sancar A. Order of assembly of human DNA repair excision nuclease. *J Biol Chem* 1999;274:18759–68. DOI: 10.1074/jbc.274.26.18759
 29. Chen J., Luo X., Xie G. et al. Functional analysis of SNPs in the *ERCC5* promoter in advanced colorectal cancer patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy. *Medicine* 2016;95(19):e3652. DOI: 10.1097/MD.0000000000003652

30. Li Y.K., Xu Q., Sun L.P. et al. Nucleotide excision repair pathway gene polymorphisms are associated with risk and prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2020;26(3):307–23. DOI: 10.3748/wjg.v26.i3.307
31. Sørensen B.H., Nielsen D., Thorsteinsdottir U.A. et al. Downregulation of LRR8A protects human ovarian and alveolar carcinoma cells against cisplatin-induced expression of p53, MDM2, p21Waf1/Cip1, and Caspase-9/-3 activation. *Am J Physiol* 2016;310(11):C857–73. DOI: 10.1152/ajpcell.00256.2015
32. Sarin N., Engel F., Kalayda G.V. et al. Cisplatin resistance in non-small cell lung cancer cells is associated with an abrogation of cisplatin-induced G2/M cell cycle arrest. *PloS One* 2017;12(7):e0181081. DOI: 10.1371/journal.pone.0181081
33. Tonsing-Carter E., Bailey B.J., Saadatzaheh M.R. et al. Potentiation of carboplatin-mediated DNA damage by the Mdm2 modulator Nutlin-3a in a humanized orthotopic breast-to-lung metastatic model. *Mol Cancer Ther* 2015;14(12):285028–63. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0237
34. Basu S., Murphy M.E. Genetic modifiers of the p53 pathway. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6(4):a026302. DOI: 10.1101/cshperspect.a026302
35. Schulz E., Kashofer K., Heitzer E. et al. Preexisting TP53 mutation in therapy-related acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2015;94(3):527–9. DOI: 10.1007/s00277-014-2191-0
36. Vivenza D., Monteverde M., Lattanzio L. et al. Correlation of TP53 and MDM2 genotypes and clinical outcome in platinum-treated head and neck cancer patients with more than 10 years' follow-up. *Int J Biol Markers* 2016;31(2):e183–92. DOI: 10.5301/ijbm.5000192
37. Akhter N., Dar S.A., Haque S. et al. Crosstalk of cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A) gene polymorphism with p53 and CCND1 polymorphism in breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(12):4258–73. DOI: 10.26355/eurrev_202106_26131
38. Garte A.L., Radhakrishnan S.K. Lost in transcription: p21 repression, mechanisms, and consequences. *Cancer Res* 2005;65(10):3980–5. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3995
39. Huang P., Ouyang D.J., Chang S. et al. Chemotherapy-driven increases in the CDKN1A/PTN/PTPRZ1 axis promote chemoresistance by activating the NF-kappaB pathway in breast cancer cells. *Cell Commun Signal* 2018;16(1):92. DOI: 10.1186/s12964-018-0304-4
40. Korobeinikova E., Ugenskiene R., Insodaite R. et al. The role of functional polymorphisms in oxidative stress-related genes on early-stage breast cancer survival. *Int J Biol Markers* 2021;36(2):14–21. DOI: 10.1177/17246008211011177
41. Zamagni A., Pasini A., Pirini F. et al. CDKN1A upregulation and cisplatin-pemetrexed resistance in non-small cell lung cancer cells. *Int J Oncol* 2020;56(6):1574–84. DOI: 10.3892/ijo.2020.5024
42. Koster R., di Pietro A., Timmer-Bosscha H. et al. Cytoplasmic p21 expression levels determine cisplatin resistance in human testicular cancer. *J Clin Invest* 2010;120(10):3594–605. DOI: 10.1172/JCI141939
43. Sorteberg A.L., Halipi V., Wickström M. et al. The cyclin dependent kinase inhibitor p21^{Cip1/Waf1} is a therapeutic target in high-risk neuroblastoma. *Front Oncol* 2022;12:906194. DOI: 10.3389/fonc.2022.906194
44. Sikder R.K., Ellithi M., Uzzo R.N. et al. Differential effects of clinically relevant N- versus C-terminal truncating CDKN1A mutations on cisplatin sensitivity in bladder cancer. *Mol Cancer Res* 2021;19(3):403–13. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-1200
45. Sarin N., Engel F., Kalayda G.V. et al. Cisplatin resistance in non-small cell lung cancer cells is associated with an abrogation of cisplatin-induced G2/M cell cycle arrest. *PloS One* 2017;12(7):e0181081. DOI: 10.1371/journal.pone.0181081
46. Li G., Liu Z., Sturgis E.M. et al. Genetic polymorphisms of p21 are associated with risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carcinogenesis* 2005;26(9):1596–602. DOI: 10.1093/carcin/bgi105
47. Roninson I.B. Oncogenic functions of tumour suppressor p21Waf1/Cip1/Sdi1: association with cell senescence and tumour-promoting activities of stromal fibroblasts. *Cancer Lett* 2002;179(1):1–14. DOI: 10.1016/S0304-3835(01)00847-3
48. Miao J., Zhang X., Tang Q.L. et al. Prediction value of XRCC1 gene polymorphisms on the survival of ovarian cancer treated by adjuvant chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:5007–10. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.10.5007
49. Заварыкина Т.М., Хохлова С.В., Тюляндина А.С. и др. Связь молекулярно-генетических маркеров генов репарации ДНК и контроля клеточного цикла с ответом на платиносодержащую химиотерапию при раке яичника. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2021;171(6):745–50. DOI: 10.1007/s10517-021-05310-4
50. Zavarikina T.M., Khokhlova S.V., Tyulandina A.S. et al. Association between molecular genetic markers of DNA repair and cell cycle control genes and response to platinum-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2021;171(6):745–50. (In Russ.). DOI: 10.1007/s10517-021-05310-4
51. Sultana R., Abdel-Fatah T., Abbotts R. et al. Targeting XRCC1 deficiency in breast cancer for personalized therapy. *Cancer Res* 2012;72(5):1621–34. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2929
52. Ito S., Kuraoka I., Chymkowitch P. et al. XPG stabilizes TFIIH, allowing transactivation of nuclear receptors: implications for Cockayne syndrome in XP-G/CS patients. *Mol Cell* 2007;26:231–43. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.03.013
53. Caiola E., Porcu L., Fruscio R. et al. DNA-damage response gene polymorphisms and therapeutic outcomes in ovarian cancer. *Pharmacogenomics J* 2013;13:159–72. DOI: 10.1038/tpj.2011.50
54. Walsh C.S., Ogawa S., Karahashi H. et al. ERCC5 is a novel biomarker of ovarian cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2008;26:2952–8. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5806
55. Galic V., Willner J., Wollan M. et al. Common polymorphisms in TP53 and MDM2 and the relationship to TP53 mutations and clinical outcomes in women with ovarian and peritoneal carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46(3):239–47. DOI: 10.1002/gcc.20407
56. Su L., Sai Y., Fan R. et al. P53 (codon 72) and P21 (codon 31) polymorphisms alter in vivo mRNA expression of p21. *Lung Cancer* 2003;40(3):259–66. DOI: 10.1016/s0169-5002(03)00081-3

Вклад авторов

Т.М. Заварыкина: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
 П.К. Ломскова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
 М.А. Капралова, Д.С. Ходырев, О.О. Гордеева, И.П. Ганьшина: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 С.В. Хохлова, И.В. Колядина: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

T.M. Zavarykina: developing the research design, analysis of the obtained data, review of publications on the theme of the article, writing the article;
 P.K. Lomskova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, review of publications on the theme of the article, writing the article;
 M.A. Kapralova, D.S. Khodyrev, O.O. Gordееva, I.P. Ganshina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 S.V. Khokhlova, I.V. Kolyadina: developing the research design, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.М. Заварыкина / T.M. Zavarykina: <https://orcid.org/0000-0002-5993-6351>

П.К. Ломскова / P.K. Lomskova: <https://orcid.org/0000-0002-6659-1320>

М.А. Капралова / M.A. Kapralova: <https://orcid.org/0000-0003-3010-3994>

О.О. Гордеева / O.O. Gordeeva: <https://orcid.org/0000-0002-8266-0218>

И.П. Ганьшина / I.P. Ganshina: <https://orcid.org/0000-0002-0105-9376>

Д.С. Ходырев / D.S. Khodyrev: <https://orcid.org/0000-0001-6518-8305>

С.В. Хохлова / S.V. Khokhlova: <https://orcid.org/0000-0002-4121-7228>

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 interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на использование своих персональных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of V.I. Kulakov Research National Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. All patients signed an informed consent to the use of their personal data.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-81-84



Определение принадлежности метастазов при метакронных полинеоплазиях молочной железы и мягких тканей бедра

Т.Н. Попова, В.Ю. Барсуков, А.С. Толстокоров*ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112***Контакты:** Татьяна Николаевна Попова ptn.znanie@yandex.ru

Представлено клиническое наблюдение первично-множественных метакронных злокачественных опухолей молочной железы и редко встречающейся злокачественной шванномы правого бедра. Трудности в дифференциальной диагностике возникли при появлении метастатических очагов в легких и решении вопроса об их источнике и дальнейшем лечении. В онкологической практике только морфологическое исследование может окончательно верифицировать диагноз. От принадлежности метастазов к той или иной опухоли зависит выбор схемы лечения. При первом иммуногистохимическом исследовании опухолевые очаги в легком были расценены как метастазы рака молочной железы, что позволило провести 4 курса полихимиотерапии по схеме ТС (паклитаксел + циклофосфан) с отрицательной динамикой. Это заставило усомниться в правильности определения источника метастатического процесса. При повторном иммуногистохимическом исследовании установлено, что метастатическое поражение легочной ткани явилось следствием прогрессирования злокачественной шванномы правого бедра. Была назначена соответствующая полихимиотерапия.

Ключевые слова: молочная железа, шваннома, первично-множественные метакронные злокачественные опухоли**Для цитирования:** Попова Т.Н., Барсуков В.Ю., Толстокоров А.С. Определение принадлежности метастазов при метакронных полинеоплазиях молочной железы и мягких тканей бедра. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):81–4. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-81-84

Determination of the affiliation of metastases in metachronous polyneoplasias of the breast and soft tissues of the thigh

T.N. Popova, V.Yu. Barsukov, A.S. Tolstokorov*Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia; 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia***Contacts:** Tatiana Nikolaevna Popova ptn.znanie@yandex.ru

A clinical case of primary multiple metachronous malignant breast tumors and a rare malignant schwannoma of the right hip is presented. Difficulties in differential diagnosis arose with the appearance of a metastatic process in the lungs, solving the issue of their source and further treatment. In oncological practice, only morphological examination can finally verify the diagnosis. The choice of treatment regimen depends on the affiliation of metastases to a particular tumor. At the first immunohistochemical examination, tumor foci in the lung were regarded as breast cancer metastases, which it allowed to conduct 4 courses of polychemotherapy according to the TS scheme (paclitaxel + cyclophosphane) with negative dynamics. This led to doubt about the correctness of determining the source of the metastatic process. Repeated immunohistochemical examination revealed that the metastatic lesion of the lung tissue was a consequence of the progression of malignant schwannoma of the right hip. Appropriate polychemotherapy was prescribed.

Keywords: mammary gland, schwannoma, primary multiple metachronous malignant tumors.**For citation:** Popova T.N., Barsukov V.Yu., Tolstokorov A.S. Determination of the affiliation of metastases in metachronous polyneoplasias of the breast and soft tissues of the thigh. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):81–4. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-81-84

Число впервые выявленных пациентов с полинеоплазиями год от года увеличивается. Так, в 2020 г. в России впервые выявлено 52 740 случаев первично-множественных опухолей, что составляет 9,5 % всех впервые выявленных злокачественных новообразований [1].

Установлено, что полинеоплазии наиболее часто диагностируются в тех органах, которые чаще поражаются солитарными злокачественными опухолями: в молочных железах, на коже, в желудочно-кишечном тракте, женских репродуктивных органах.

За последние годы наблюдается значительный рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ). В 2020 г. впервые выявлено и взято на учет 58 804 больных. Индекс накопления контингентов больных составил 12,5 [1].

С ростом заболеваемости РМЖ увеличивается и количество полинеоплазий данной локализации. При этом вторые опухоли чаще локализуются в женских половых органах, в желудочно-кишечном тракте [2]. В других органах злокачественные опухоли выявляются реже. Описания в литературе сочетания РМЖ со злокачественной шванномой мы не встретили. Подобный случай в нашей клинической практике также отмечен впервые.

Злокачественная шваннома встречается относительно редко, составляя около 7 % всех случаев сарком мягких тканей. При этом она рецидивирует у 75 % больных, а гематогенное метастазирование (преимущественно в легкие) отмечается у 12–15 % пациентов.

Клиницисты и морфологи чаще всего испытывают трудности в установлении первичной множественности при выявлении вторых опухолей в легких и печени, иногда в яичниках, т. е. в органах, наиболее часто поражаемых метастазами. Немалые трудности возникают и при определении принадлежности метастазов к той или иной злокачественной опухоли при полинеоплазиях. Это можно окончательно установить лишь при использовании современных методов морфологического (иммуногистохимического) исследования, порой в условиях квалифицированной морфологической лаборатории.

В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению сарком мягких тканей [3] патологоанатомическое исследование должно проводиться врачом-патологоанатомом, имеющим опыт работы в мультидисциплинарной команде по лечению сарком. При отсутствии у врача-патологоанатома опыта работы/стажировки/обучения в крупной референтной лаборатории необходимо организовать «второе мнение».

Определение лечебной тактики при множественных опухолях — задача гораздо более сложная, чем выбор метода лечения солитарного злокачественного новообразования, и требует индивидуального подхода к каждому конкретному пациенту.

Клинический случай

Пациентка С., 53 лет, поступила в отделение химиотерапии Саратовского клинического областного онкологического диспансера 27.11.2017 с жалобами на умеренные боли в нижней трети правого бедра (по ходу послеоперационного рубца) при ходьбе, общую слабость, быструю утомляемость.

Из истории заболевания выяснено, что в 1989 г. пациентка получила комбинированное лечение (операцию с последующей лучевой терапией) по поводу злокачественной шванномы правого бедра.

Стандартом хирургического вмешательства является широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей с учетом принципов футлярности и зональности [3]. При этом обязательно морфологически исследуются края резекции. При положительном крае резекции выполняется реиссечение или послеоперационная лучевая терапия. Широкие органосохраняющие операции с пред- или послеоперационной лучевой терапией позволяют добиться хороших отдаленных результатов при высокодифференцированных саркомах конечностей. Выполнение калечащих операций (ампутаций, экзартикуляций) возможно только в тех ситуациях, когда достичь радикальности при иссечении опухоли технически не представляется возможным. Послеоперационная лучевая терапия направлена на уничтожение оставшихся диссеминированных опухолевых клеток в ране с целью профилактики рецидивирования. Решение о лечебной тактике принимается онкологическим консилиумом.

В 2015 г. (через 26 лет) пациентка обратилась в областную онкодиспансер с признаками рецидива шванномы правого бедра. При проведенном обследовании был выявлен дополнительно и рак левой молочной железы. 20.08.2015 выполнено симультанное оперативное лечение: мастэктомия по Маддену слева и удаление рецидива опухоли правого бедра. Гистологическое исследование опухоли молочной железы № 22802—12 от 25.08.2015: инфильтративный дольковый рак, в 1 из 8 лимфатических узлов метастаз рака. Гистологическое исследование опухоли правого бедра № 22799—801 от 25.08.2015: рецидив злокачественной шванномы. Иммуногистохимическое исследование опухоли молочной железы № 590 от 03.09.2015: рецепторы эстрогенов (РЭ) — 2 б, рецепторы прогестерона (РП) — 4 б, HER2/неи отрицательный, уровень Ki-67 < 10 %. Иммуногистохимическое исследование опухоли правого бедра № 27946: рецидив злокачественной шванномы, уровень Ki-67 — 15 %. Проведено 6 курсов адъювантной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме АС (доксорубицин + циклофосфан), $CD_{dox} = 630$ мг.

В декабре 2016 г. вновь констатирован рецидив опухоли правого бедра. 16.12.2016 выполнено оперативное лечение по поводу рецидива. Через полгода (в июне 2017 г.) при плановом обследовании диагностированы очередной рецидив опухоли правого бедра и множественные метастазы в легких. Совмещенная с компьютерной томографией

позитронно-эмиссионная томография от 26.06.2017: картина рецидива новообразования мягких тканей передней поверхности нижней трети правого бедра, множественные метастазы в паренхиме обоих легких.

Для уточнения гистологической структуры метастазов в легких и определения дальнейшей лечебной тактики 18.07.2017 выполнена эндоскопическая резекция язычковых сегментов левого легкого, плевры, лимфатических узлов средостения. Гистологическое исследование № 6062 от 19.07.2017: в легком метастаз РМЖ солидного строения. Иммуногистохимическое исследование № 258 от 01.08.2017: РЭ — 0 б, РП — 0 б, HER2/неи отрицательный (трижды негативный рак). По решению онкоконсилиума проведено 4 курса ПХТ по схеме ТС (паклитаксел + циклофосфан).

Контрольная компьютерная томография органов грудной полости от 31.10.2017: в левом легком визуализируются очаговые новообразования: в S3 — размером $41,6 \times 44,3 \times 43,4$ мм (ранее $39,0 \times 37,5 \times 38,0$ мм), определяется питающий сосуд; субплеврально в S6 — размером $6,5 \times 5,0$ мм (ранее $8,5 \times 5,0$ мм). Отмечается появление дополнительных субплевральных новообразований: в S6 — 2, размером $5,0 \times 6,0$ и $7,0 \times 6,0$ мм, в S9 — 1, размером $8,6 \times 6,0$ мм. В правом легком в S6 — новообразование размером $12,6 \times 12,0 \times 13,5$ мм (ранее $12,2 \times 11,0 \times 13,0$ мм), визуализируется питающий сосуд. Корни легких не изменены, трахея и главные бронхи выглядят обычно. Ход и проходимость главных, визуализируемых долевых и сегментарных бронхов не изменены, стенки их не деформированы. Средостение расположено по средней линии, не расширено. Данных, указывающих на увеличение лимфатических узлов, не получено. Мягкие ткани грудной клетки без видимых патологических изменений. Надпочечники не увеличены. Костных деструктивных изменений или участков уплотнения не выявлено. Заключение: КТ-картина состояния после резекции язычковых сегментов левого легкого, плевры, лимфатических узлов средостения от 18.07.2017. Единичные новообразования легких (вероятно, метастазы). Локальный пневмофиброз левого легкого. В динамике отмечается увеличение в размерах новообразований в S3 левого легкого, появление дополнительных очагов в S6 и S9 слева.

С учетом отрицательной динамики опухолевого процесса на фоне ПХТ и для определения дальнейшей тактики решено перепроверить результат иммуногистохимического исследования, что и было выполнено 17.11.2017 в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань). Иммуногистохимическое исследование опухоли молочной железы № 22802: инвазивный РМЖ умеренной степени злокачественности, сумма баллов $(2 + 2 + 2) = 6$. РЭ — 7 б (80 %), РП — 6 б (65 %), HER2/неи отрицательный, уровень Ki-67 — 15 %. Иммуногистохимическое исследование метастатического узла в легком № 6062: метастаз шванномы.

При поступлении и физикальном обследовании: состояние пациентки относительно удовлетворительное. Рост 163 см, масса тела 90 кг. Телосложение нормостеническое. Кожа и видимые слизистые оболочки бледно-розовой окраски. Подкожная клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. По органам и системам без особенностей.

Правая молочная железа обычной формы и положения, размер 2. Кожа не изменена. Сосок не втянут, выделений из него нет. Узловых образований и инфильтрации не определяется. На месте левой молочной железы в горизонтальном направлении имеется окрепший послеоперационный рубец длиной 14 см. Патологических образований по ходу рубца не определяется. Регионарные лимфатические узлы не пальпируются.

В нижней трети правого бедра на передней поверхности имеется вертикальный послеоперационный рубец длиной 10 см. В нижней трети послеоперационного рубца пальпируется плотное образование размером $6,0 \times 6,0$ см, малоподвижное, кожа над ним напряжена. Подколенные, паховые лимфатические узлы не пальпируются.

Ультразвуковое исследование правого бедра от 24.11.2017: в нижней трети правого бедра по передней поверхности отмечается новообразование размером 101×46 мм, неоднородное по структуре (внутри плотные кальцинированные включения, по краям (верхний, задний, нижний) гипозоженная структура). Границы неровные, нечеткие. Паховые, подколенные лимфатические узлы не визуализируются.

Клинический диагноз: С97. Первично-множественный метакронный рак:

- 1) злокачественная шваннома правого бедра, комбинированное лечение (1989 г.). Рецидив опухоли. Оперативное лечение 20.08.2015 (удаление опухоли правого бедра). Рецидив опухоли 12.2016. Оперативное лечение 16.12.2016. Прогрессирование заболевания 07.2017 (метастазы в легкие). Операция 18.07.2017 (эндоскопическая резекция язычковых сегментов левого легкого, плевры, лимфатических узлов средостения). 4 курса ПХТ по схеме ТС (07–10.2017). Прогрессирование на фоне лечения 11.2017 (увеличение размера и появление новых очагов в легких);
- 2) рак левой молочной железы pT2N1M0. Состояние после мастэктомии по Маддену слева (20.08.2015), 6 курсов адъювантной ПХТ (АС).

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия II степени, II стадия, риск 3. Атеросклероз аорты. Хронический гастрит, стадия ремиссии. ЭКО I степени. Миома матки.

Для определения дальнейшего лечения 22.11.2017 пациентка консультирована в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Рекомендована ПХТ по схеме: гемцитабин 900 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни + доцетаксел 100 мг/м^2 в 1-й день. 27.11.2017 поступила

в химиотерапевтическое отделение областного онкологического диспансера для продолжения лечения.

Данный случай демонстрирует редкое клиническое наблюдение — первично-множественную метакронную злокачественную опухоль молочной железы и шван-

ному правого бедра — и необходимость и трудности дифференциальной диагностики в определении источника метастатического процесса в легких для выбора адекватного лечения, что потребовало неоднократно иммуногистохимического исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. The state of oncological care for the population of Russia in 2020. Eds.: Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2021. 239 p. (In Russ.)
2. Сельчук В.Ю., Попова Т.Н., Аверьянова С.В. Первично-множественные синхронные злокачественные новообразования репродуктивной системы у женщин. Российский онкологический журнал 2001;(3):18–21. Selchuk V.Yu., Popova T.N., Averyanova S.V. Primary-multiple synchronous malignant neoplasms of the reproductive system in women. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology 2001;(3):18–21. (In Russ.)
3. Саркомы мягких тканей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. М., 2020. 63 с. Soft tissue sarcomas. Clinical recommendations. Ministry of Health of Russia. Moscow, 2020. 63 p. (In Russ.)

Вклад авторов

Т.Н. Попова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
В.Ю. Барсуков: написание текста статьи;
А.С. Толстокоров: обзор публикаций по теме.

Authors' contributions

T.N. Popova: obtaining data for analysis, analysis of the received data;
V.Yu. Barsukov: writing the article;
A.S. Tolstokorov: a review of publications on the topic.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Н. Попова / T.N. Popova: <https://orcid.org/0000-0003-1249-3220>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. 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.

Статья поступила: 01.04.2021. Принята к публикации: 07.11.2021.

Article submitted: 01.04.2021. Accepted for publication: 07.11.2021.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-85-97



Результаты применения интенсифицированной неоадьювантной химиотерапии в лечении рака шейки матки IB2–IIB стадий

А.С. Мамонтова¹, О.А. Смирнова¹, А.О. Нюганен¹, А.В. Абрамова¹, С.С. Багненко¹, А.Ф. Урманчеева^{1,2},
Е.А. Ульрих^{1,2}, А.В. Мищенко¹, И.В. Берлев^{1,2}

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

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

Контакты: Анна Сергеевна Мамонтова a.petrova.05@gmail.com

Введение. Рак шейки матки (РШМ) является важной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Применяемые стандартные методы лечения имеют ряд недостатков в отношении как местной и системной токсичности, так и рисков локального рецидива. С целью улучшения результатов лечения местно-распространенного РШМ IB2–IIB стадий (FIGO)/T1b2–2bNOM (TNM) в нашем исследовании было предложено применение неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) в интенсифицированном режиме с последующей радикальной гистерэктомией при объективном клиническом ответе опухоли.

Цель исследования – улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения местно-распространенного РШМ IB2–IIB стадий (FIGO), определение непосредственной эффективности проводимой интенсифицированной НАХТ на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и выявление прогностических факторов ответа опухоли на химиотерапию.

Материалы и методы. С апреля 2016 г. по ноябрь 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в исследование было включено 120 пациенток с морфологически подтвержденным РШМ IB2–IIB стадий (FIGO). Из них 58 пациенткам было проведено 3 цикла интенсифицированной НАХТ по схеме AP (цисплатин 75 мг/м², доксорубин 35 мг/м²) и 62 пациенткам – по схеме TP (цисплатин 60 мг/м², паклитаксел 60 мг/м²). Оценка эффекта интенсифицированной НАХТ выполнялась согласно критериям RECIST 1.1 по данным МРТ. Для определения наиболее значимых факторов прогноза, анализа выживаемости по Каплану–Мейеру и регрессионного анализа Кокса были набраны 2 ретроспективные группы больных: I группа – хирургическое лечение без предоперационной химиотерапии (25 больных РШМ IB2–IB3 стадий (FIGO) в период с ноября 2009 г. по август 2019 г.), II группа – сочетанная химиолучевая терапия по радикальной программе (44 больных РШМ IIB стадии (FIGO) в период с января 2013 г. по июнь 2018 г.).

Результаты. Согласно критериям RECIST 1.1, в результате проведенной интенсифицированной НАХТ полный клинический ответ был выявлен у 12 (10,0 %) пациенток, частичный ответ – у 69 (57,5 %), стабилизация – у 35 (29,2 %), прогрессирование отмечалось у 4 пациенток (3,3 %). После проведенной НАХТ в интенсифицированном режиме ввиду объективного клинического ответа (полный регресс, частичный регресс и стабилизация процесса для IIA стадии по критериям RECIST 1.1) 99 (82,5 %) пациенткам было выполнено хирургическое лечение, 21 (17,5 %) пациентке ввиду отсутствия достижения объективного клинического ответа (стабилизация для IIB стадии по критериям RECIST 1.1 или прогрессирование) был проведен курс химиолучевой терапии по радикальной программе. За время наблюдения в живых остается 113 (94,2 %) пациенток. Летальность за 1-й год составила 1,7 % (2 случая). Было отмечено совпадение результатов полного ответа по данным МРТ с данными патоморфологического исследования в 11 (91,7 %) случаях из 12. Путем многофакторного анализа выявлено, что инвазия в параметральную клетчатку по данным гистологического исследования операционного материала является независимым прогностическим фактором рецидива. При сравнительной оценке кривых безрецидивной выживаемости между группами пациенток с РШМ IB2–IIB стадий (FIGO), которые получали и не получали интенсифицированную НАХТ, было выявлено, что безрецидивная выживаемость в группе с НАХТ была выше по сравнению с группой без НАХТ ($p = 0,03$, *log-rank*-критерий).

Выводы. Применение интенсифицированной НАХТ является эффективным методом лечения больных РШМ IB2–IIB стадий (FIGO), позволяющим в большинстве случаев добиться ответа опухоли с последующим улучшением непосредственных и отдаленных результатов, и может быть рассмотрено как альтернатива стандартному лечению местно-распространенного РШМ.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, интенсифицированная неоадьювантная химиотерапия, МРТ-оценка, патоморфологический ответ

Для цитирования: Мамонтова А.С., Смирнова О.А., Нюганен А.О. и др. Результаты применения интенсифицированной неоадьювантной химиотерапии в лечении рака шейки матки IB2–IIB стадий. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):85–97. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-85-97

Results of dose-dense neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stages IB2–IIB cervical cancer

A.S. Mamontova¹, O.A. Smirnova¹, A.O. Nyuganen¹, A.V. Abramova¹, S.S. Bagnenko¹, A.F. Urmancheeva^{1, 2}, E.A. Ulrich^{1, 2}, A.V. Mishchenko¹, I.V. Berlev^{1, 2}

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

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

Contacts: Anna Sergeevna Mamontova a.petrova.05@gmail.com

Background. Applied standard methods of cervical cancer (CC) treatment have several disadvantages in terms of local and systemic toxicity and the risks of local recurrence. Our study proposed the use of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in a dose-dense mode, followed by radical hysterectomy, in order to improve the results of treatment of locally advanced CC (IB2–IIB stages) (FIGO)/T1b2–2bNOMO (TNM).

Aim. Improvement of immediate and long-term results in treatment of locally advanced CC IB2–IIB stages (FIGO), determining the immediate effectiveness of dose-dense NACT, based on magnetic resonance imaging (MRI) data, and the identification of prognostic factors for tumor response to chemotherapy.

Materials and methods. Between April 2016 to November 2019 120 women with IB2–IIB stages (FIGO) were included in this study. Of these, 58 patients underwent 3 cycles of intensified NACT according to the AP scheme (cisplatin 75 mg/m², doxorubicin 35 mg/m²) and 62 patients underwent NACT according to the TR scheme (cisplatin 60 mg/m², paclitaxel 60 mg/m²). The assessment of the effect of intensified NACT was performed according to the RECIST 1.1 criteria according to MRI data. Also 2 retrospective groups of patients were recruited: group I – surgical treatment without preoperative chemotherapy (25 patients with IB2–IB3 stages (FIGO) from November 2009 to August 2019), group II – concurrent chemoradiotherapy (44 patients with stage IIB cervical cancer (FIGO) from January 2013 to June 2018).

Results. Complete clinical response was detected in 12 (10.0 %) patients, partial response – in 69 (57.5 %) patients, stable disease – in 35 (29.2 %) patients, progression was observed in 4 cases (3.3 %). After NACT in a dose dense mode, due to an objective clinical response (complete response, partial response and stable disease for stage IIA according to RECIST 1.1 criteria), 99 (82.5 %) patients underwent surgical treatment. For 21 (17.5 %) patients due to the absence achievement of objective clinical response (stable disease for stage IIB according to RECIST 1.1 criteria or progression), performed concurrent chemoradiotherapy. During the observation period, 113 (94.2 %) patients remained alive. Mortality for the first year was 1.7 % (2 cases). There was a coincidence of the results of a complete response according to MRI in 11 (91.7 %) cases out of 12 cases with the pathology data. According to multivariate analysis, it was revealed that parametrial invasion, according to the histological examination of the surgical material, is an independent prognostic factor for recurrence. According to comparative evaluation of disease-free survival curves between groups of IB2–IIB stages (FIGO) patients who received and did not receive dose-dense chemotherapy, it was found that disease-free survival in the group with NACT was higher compared to the group without NACT ($p = 0.03$, the *log-rank* criterion).

Conclusions. The use of dose-dense NACT is an effective treatment mode for patients with IB2–IIB CC (FIGO), which in most cases allows achieving a tumor response with subsequent improvement in immediate and long-term results and can be considered as an alternative to standard treatment for locally advanced CC.

Keywords: locally advanced cervical cancer, dose-dense neoadjuvant chemotherapy, MRI assessment, pathological response

For citation: Mamontova A.S., Smirnova O.A., Nyuganen A.O. et al. Results of dose-dense neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stages IB2–IIB cervical cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):85–97. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-85-97

Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается важной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, а плоскоклеточная карцинома является наиболее рас-

пространенным его подтипом [1]. Стадии IB2–IVA по классификации Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) считаются местно-распространенными. Лучевая терапия (ЛТ), по существующим

рекомендациям, является основным вариантом лечения, однако у пациенток с РШМ IB2–IIA стадий в качестве одного из методов лечения также может рассматриваться радикальное хирургическое вмешательство, а у пациенток с РШМ IIB стадии – неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) с последующим радикальным хирургическим лечением [2].

В ряде опубликованных исследований было доказано, что применение химиотерапии с последующей ЛТ улучшает показатели выживаемости по сравнению с использованием только ЛТ [3, 4]. Эти результаты позволили включить применение сочетанной химиолучевой терапии (ХЛТ) в стандарты лечения. Однако у данного метода существует ряд недостатков. Так, в 25–40 % случаев даже после ХЛТ наблюдается рецидив заболевания, а у некоторых пациенток выявляются отдаленные метастазы, несмотря на отсутствие локального рецидива после ХЛТ [5, 6]. Кроме того, применение ХЛТ связано с выраженными ранними и долгосрочными нежелательными явлениями. Таким образом, существует потребность в дальнейшем улучшении результатов лечения. В настоящее время проводятся исследования, в которых применение ХЛТ дополняется иммунотерапией, что имеет свои предпосылки к улучшению результатов лечения [7].

По данным литературы, РШМ характеризуется высоким уровнем ответа на современную химиотерапию, включая препараты таксанов и платины. НАХТ имеет потенциал для устранения микрометастазов и может уменьшить риск отдаленного метастазирования в дополнение к снижению риска развития локального рецидива [8]. Согласно данным метаанализа, НАХТ с последующим хирургическим вмешательством улучшает результаты выживаемости по сравнению с ЛТ [9]. Существенным преимуществом применения НАХТ также является снижение рисков развития ранних и поздних осложнений.

Поиск эффективных и хорошо переносимых комбинаций препаратов инициировал оценку интенсифицированных режимов введения, которые показали многообещающие результаты с оптимальной частотой патологического ответа и благоприятным профилем токсичности по сравнению со стандартными комбинациями [10, 11].

Одним из главных предикторов прогноза и эффективности проводимой неоадьювантной терапии является регресс опухоли как по данным лучевых методов исследования, так и на основании микроскопического анализа лечебного патоморфоза. Ключевую роль в этом имеет клиническая оценка эффекта для определения групп пациентов, которым будет показано хирургическое лечение, и тех, кому будет показано проведение ЛТ.

Цель нашего исследования – выявление прогностических факторов, мониторинг эффективности про-

веденной терапии, а также оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Материалы и методы

Пациенты. В период с апреля 2016 г. по ноябрь 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в проспективное исследование последовательно было включено 120 пациенток (с 2016 г. до 2018 г. – 58 женщин в группу схемы AP, с 2018 г. по 2019 г. – 62 женщины в группу схемы TP) с морфологически подтвержденным РШМ IB2–IIB стадий (FIGO)/T1b2–2bN0M0 (TNM), которые получили интенсифицированную НАХТ с последующим хирургическим лечением (в случае объективного ответа опухоли, подразумевающего полный регресс, частичный регресс и стабилизацию процесса для IIA стадии по критериям RECIST 1.1) или радикальной ХЛТ (в случае недостижения объективного ответа опухоли: стабилизация для IIB стадии по критериям RECIST 1.1 или прогрессирование) в суммарной очаговой дозе 40 Гр на фоне еженедельной радиосенсибилизации цисплатином в дозе 40 мг/м².

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет и моложе 70 лет; РШМ IB2–IIB стадий (FIGO)/T1b2–2bN0M0 (TNM); морфологически подтвержденный диагноз заболевания (плоскоклеточный рак, аденокарцинома); оценка состояния пациентки 0–1 балл по шкале ECOG. До начала лечения были проведены необходимые лабораторные анализы, биопсия опухоли, электро- и эхокардиография, цистоскопия, фиброколоноскопия, компьютерная томография органов грудной и брюшной полости с контрастированием. До начала и по завершении НАХТ проведены видеофиксация опухоли шейки матки, магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с контрастированием. Протоколы клинического исследования были одобрены этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и зарегистрированы в единой базе клинических исследований.

Для оценки отдаленных результатов в нашем учреждении были набраны 2 проспективные группы пациенток:

1. 25 пациенток с диагнозом РШМ IB2–IIB стадий (FIGO), получивших стандартное хирургическое лечение без предоперационной химиотерапии в период с ноября 2009 г. по август 2019 г.
2. 44 пациентки с диагнозом РШМ IIB стадии (FIGO), которым проводилась ЛТ по стандартной программе в период с января 2013 г. по июнь 2018 г.

Магнитно-резонансная диагностика. С целью определения распространения опухоли шейки матки и оценки эффекта проведенной терапии всего было выполнено 240 МРТ с внутривенным контрастированием 120 пациенткам (до и после интенсифицированной НАХТ).

Первичная МРТ органов малого таза выполнялась не позднее чем за 4 нед до начала 1-го курса интенсифицированной НАХТ; повторное исследование выполнялось не позднее чем через 14 дней после завершения 3-го курса НАХТ.

Все исследования выполнялись на магнитно-резонансном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 T MAGNETOM Aera (Siemens, Германия) с использованием поверхностной радиочастотной 16-канальной абдоминальной катушки (Body Coil). Каждое исследование выполнялось с внутривенным контрастированием, для которого применялись растворы неионных парамагнитных контрастных средств на основе солей гадолиния. Доза контрастного препарата рассчитывалась на основании массы тела пациентки (0,1 ммоль/кг), введение парамагнетика осуществлялось с помощью автоматического инжектора внутривенно болюсно.

Основой для протокола сканирования в нашем исследовании являлись рекомендации, утвержденные Европейским сообществом урогенитальной радиологии (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) в 2020 г. [12]. В структуру каждого протокола были включены следующие импульсные последовательности:

изображения с низким разрешением (Localizer), обзорные T2-взвешенные изображения без подавления сигнала от жировой ткани, T1-взвешенные изображения, прицельные T2-взвешенные изображения (ориентированные строго перпендикулярно и параллельно длинной оси шейки матки), диффузионно-взвешенные изображения с использованием 2 b-факторов: 50 и 800, динамическое внутривенное контрастное усиление. С целью повышения диагностической эффективности метода при оценке первичной и резидуальной опухоли в протокол сканирования у 69 (57,5 %) пациенток были добавлены прицельные диффузионно-взвешенные изображения высокого разрешения, ориентированные строго перпендикулярно длинной оси шейки (b = 50 и 800). Общее время сканирования 1 пациентки составляло 25–30 мин.

На рис. 1 приведены томограммы пациентки с плоскоклеточным РШМ IB3 стадии (FIGO) с признаками частичного регресса как ответа на интенсифицированную НАХТ (критерии RECIST 1.1).

Результаты МРТ отражались в предложенном нами протоколе описания в виде текста и схематического изображения опухоли шейки матки, лимфатических узлов (рис. 2).

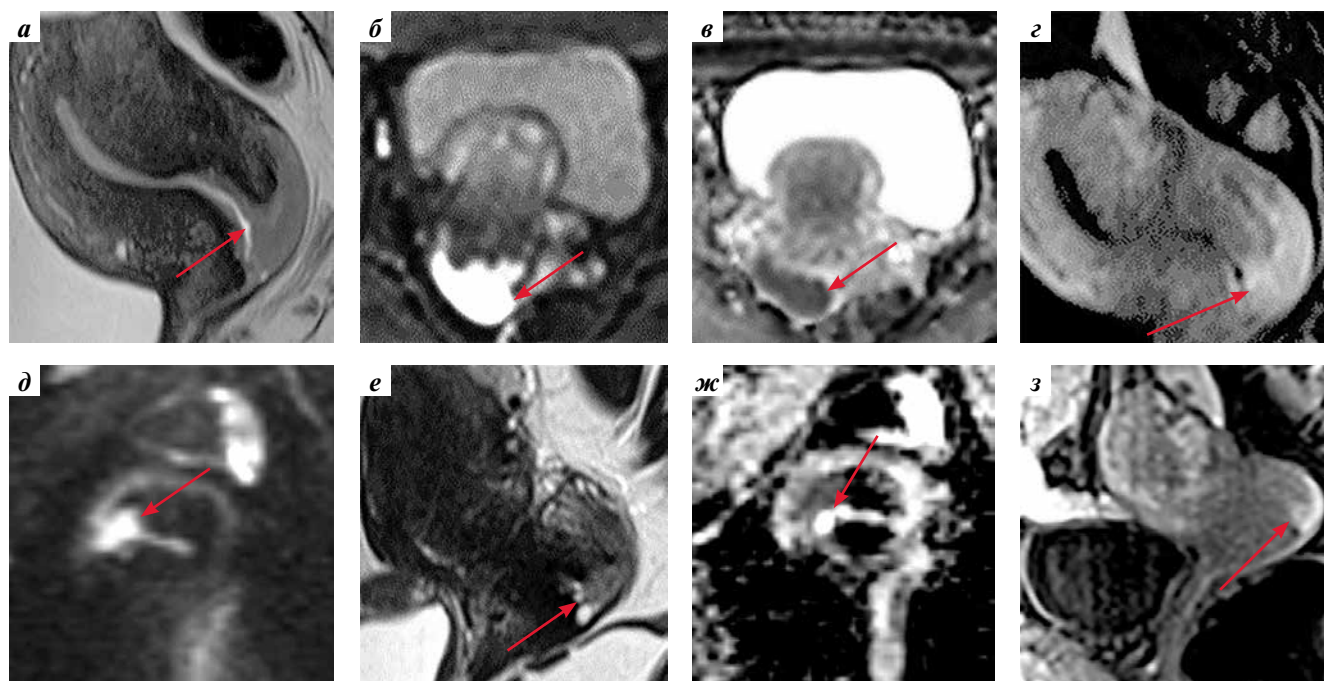


Рис. 1. Пациентка М., 39 лет. Частичный регресс опухоли шейки матки (RECIST 1.1): а–г — магнитно-резонансные томограммы рака шейки матки до начала лечения. Стрелками обозначена опухоль на T2-взвешенных изображениях (а), диффузионно-взвешенных изображениях (б), карте измеряемого коэффициента диффузии (в) и постконтрастном изображении (г); д–з — магнитно-резонансные томограммы частичного регресса опухоли (уменьшение размера >30 %). Стрелками обозначена остаточная опухолевая ткань, характеризующаяся повышенным МР-сигналом на T2-взвешенных изображениях (д) и диффузионно-взвешенных изображениях (е), пониженным МР-сигналом на карте измеряемого коэффициента диффузии (ж) и повышенным накоплением парамагнетика на постконтрастных изображениях (з)

Fig. 1. Patient M., 39 years old. Partial response of cervical tumor (RECIST 1.1): а–г — magnetic resonance images of cervical cancer before treatment. Arrows indicate the tumor on T2-weighted images (а), diffusion-weighted images (б), apparent diffusion coefficient images (в), and post-contrast images (г); д–з — magnetic resonance images of partial regression of the tumor (decrease in size >30 %). Arrows indicate residual tumor tissue characterized by increased magnetic resonance signal on T2-weighted images (д) and diffusion-weighted images (е), decreased magnetic resonance signal on the apparent diffusion coefficient image (ж), and increased accumulation of paramagnet on post-contrast images (з)

Лечение. В данное проспективное исследование последовательно было набрано 120 пациенток. Первая группа (58 пациенток), набранная в период с 2016 г. по 2018 г., получала НАХТ по схеме AP. Данная схема представляет собой комбинацию цисплатина и доксорубина — антрациклинового антибиотика, обладающего схожим с паклитакселом профилем безопасности и эффективности, также оказывающего противоопухолевое действие при плоскоклеточном раке других локализаций. Вторая группа (62 пациентки), набранная в период с 2018 г. по 2019 г., получала стандартную схему НАХТ при РШМ согласно отечественным (RUSSCO) и мировым (NCCN) рекомендациям: паклитаксел и цисплатин (схема TP). При схеме AP цисплатин вводился в дозе 75 мг/м², доксорубин — 35 мг/м²; при схеме TP цисплатин вводился в дозе 60 мг/м², паклитаксел — 60 мг/м². Введение препаратов осуществлялось внутривенно (в/в)

в интенсифицированном режиме с интервалом 10–14 дней в количестве 3 курсов на фоне корригирующей терапии, включавшей ондансетрон (24 в/в), дексаметазон (20 мг в/в), омепразол (20 мг в/в), супрастин (20 мг в/в) или димедрол (50 мг в/в). Сравнение применяемых режимов НАХТ между собой не входило в задачи нашего исследования.

При объективном клиническом ответе опухоли (полный регресс, частичный регресс и стабилизация процесса для ПА стадии по критериям RECIST 1.1) через 14 дней после завершения 3-го интенсифицированного курса НАХТ пациенткам выполнялось хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии (III C1 тип по Piver) лапаротомным доступом. При подтверждении метастатического поражения лимфатических узлов выполнялась только тазовая и парааортальная лимфодиссекция как этап хирургического

ФИО:

Возраст:

Номер пациента:

Дата исследования:

Область исследования: ОРГАНЫ МАЛОГО ТАЗА (шейка матки)

Номер исследования:

Клинические данные:Методика: Т2-ВИ, ДВИ, КУЦель исследования: оценка распространенности (первичное исследование)/оценка эффекта неoadъювантного лечения. Сравнение с г.**1. Локализация опухоли** (передняя/задняя губа; опухоль полностью выполняет шейку матки)

Характер роста (экзофитный/эндофитный/смешанный)

Структура опухоли (однородная/неоднородная, с зонами некроза или изъязвлением)

Размеры опухоли (мм) (В × Ш × Д) (Ser. Im.)

Глубина стромальной инвазии (измерение в мм)

2. Распространение опухолиПроксимально:

Распространение на тело матки (нет/есть)

Маточные трубы, яичники не вовлечены

Дистально:

Своды влагалища интактны/вовлечены/проследить отчетливо не удается (нельзя исключить инвазию)

Стенки влагалища (интактны/инвазия до уровня/3)

Мягкие ткани вульвы без особенностей

Параметрий:

– боковые параметрии

– передний и задний параметрии

– стенки таза

Распространение на другие органы:

– мочевого пузыря (поверхностная/глубокая инвазия, наличие внутрипросветного компонента, свищей) и уретра

– мочеточники (интактны/вовлечены/проходят по периферии)

– прямая кишка/петли тонкой кишки

Лимфатические узлы (размеры, контуры, структура (измененный/неизмененный/susp)/N1/N0/Nsusp; уровень по Querleu)

Поражение костей (есть/нет)

Свободная жидкость (есть/нет)**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** МР-картина карциномы шейки матки/при оценке эффективности лечения (по шкале RECIST 1.1 с указанием процентов)**Рис. 2.** Шаблон протокола описания магнитно-резонансного исследования при раке шейки матки**Fig. 2.** Description template of the magnetic resonance examination for cervical cancer

стадирования. При наличии метастатического поражения лимфатических узлов, а также факторов риска прогрессирования по данным послеоперационного патоморфологического исследования (параметральной и/или стромальной инвазии, положительного края резекции, размера опухоли >2 см) проводился курс дистанционной ЛТ в сочетании с внутривенной брахитерапией с источником иридия-192 в разовой очаговой дозе 10 Гр до суммарной очаговой дозы 40 Гр на фоне еженедельной радиосенсибилизации цисплатином (40 мг/м^2).

В случае прогрессирования или стабилизации процесса при сохраняющихся больших размерах опухоли, параметральной инвазии по данным МРТ и клинического осмотра (неоптимальный клинический ответ) пациентки получали курс дистанционной ЛТ в сочетании с внутривенной ЛТ на брахитерапевтическом аппарате m. Selectron-HDR с источником иридия-192 в разовой очаговой дозе 10 Гр до суммарной очаговой дозы 40 Гр на фоне еженедельной радиосенсибилизации цисплатином (40 мг/м^2). Схематический дизайн исследования представлен на рис. 3.

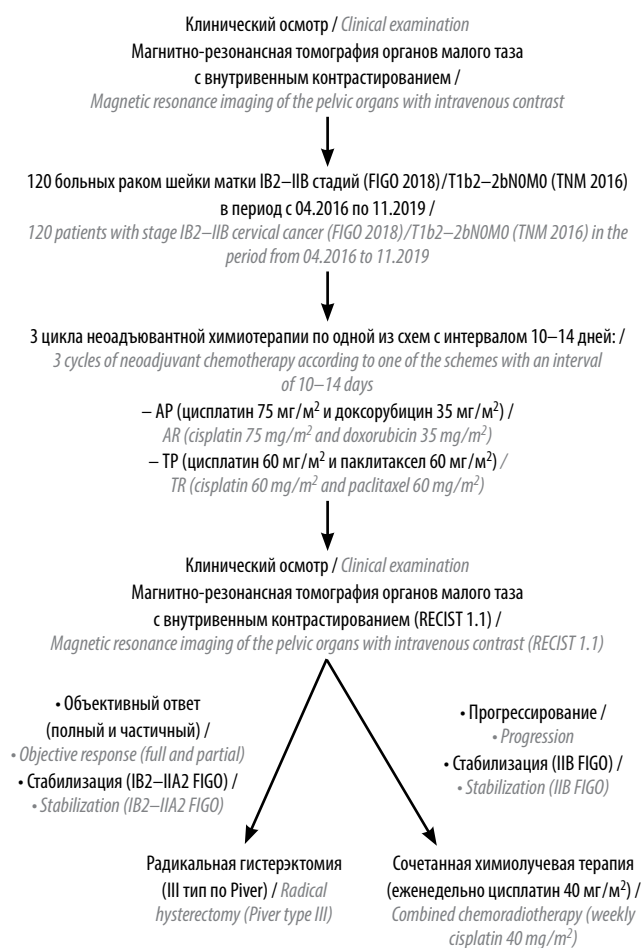


Рис. 3. Дизайн исследования

Fig. 3. Study design

Статистический анализ. Общая выживаемость (ОВ) определялась как время от начала лечения до даты наступления смерти или даты последнего контакта с пациенткой. Безрецидивная выживаемость (БРВ) определялась от момента завершения лечения до даты рецидива. Кривые ОВ и БРВ рассчитывались методом Каплана–Мейера, а статистические различия между каждой группой оценивались с помощью *log-rank*-критерия и критерия Гехана–Вилкоксона. Модели пропорциональных рисков Кокса были выполнены для оценки отношений рисков (ОР). $p < 0,05$ считались значимыми. Для статистического анализа использовалась версия SPSS 22.0.

Результаты

Непосредственные результаты. После проведенной интенсифицированной НАХТ из 120 пациенток, согласно критериям RECIST 1.1 по данным МРТ, полный клинический ответ был выявлен у 12 (10,0 %) пациенток, частичный ответ – у 69 (57,5 %), стабилизация – у 35 (29,2 %), прогрессирование отмечалось у 4 (3,3 %) пациенток.

Проведение интенсифицированной НАХТ по предложенным схемам не сопровождалось клинически значимыми отклонениями, которые могли бы повлиять на дальнейшее участие пациенток в исследовании [13].

После НАХТ в интенсифицированном режиме ввиду объективного клинического ответа 99 (82,5 %) пациенткам было выполнено хирургическое лечение, 21 (17,5 %) пациентке ввиду недостижения объективного клинического ответа был выполнен курс ХЛТ по радикальной программе, из них 6 пациенткам в связи с недостаточным ответом первичной опухоли и тазовой лимфаденопатией перед радикальным курсом ХЛТ было выполнено хирургическое лечение в объеме лапароскопической забрюшинной лимфодиссекции.

Распределение пациенток в зависимости от Т-категории в результате проведенного лечения представлено на рис. 4. В данной диаграмме отсутствуют данные урТ-категории 21 пациентки, которые ввиду неоптимального клинического ответа были направлены на ХЛТ.

При анализе полученных данных в результате интенсифицированной НАХТ выявлено уменьшение доли пациенток с T1b2- и T2b-стадиями суммарно на 65,5 % (72 пациентки) (так называемый даунстайджинг), что связано с уменьшением размеров и степени распространенности первичной опухоли.

Согласно данным патоморфологического исследования операционного материала опухоль шейки матки чаще была представлена плоскоклеточным раком – у 70 (70,7 %) пациенток, аденокарцинома была выявлена у 18 (18,2 %) пациенток. При определении степени дифференцировки опухоли преобладал

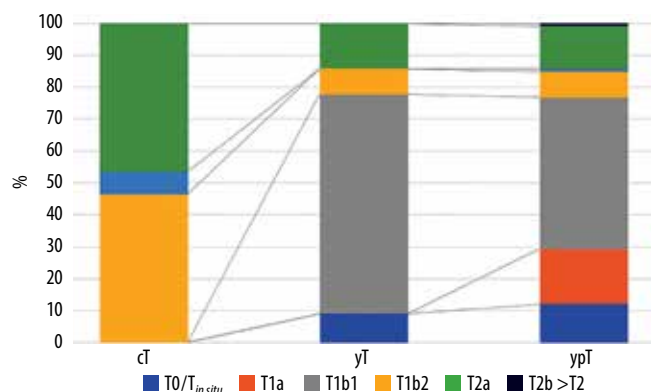


Рис. 4. Распределение пациенток по T-категории в результате проведенного лечения

Fig. 4. Patients distribution by T-category as a result of the treatment

умереннодифференцированный рак (G₂) – 61 (61,7 %) случай, высокодифференцированный рак (G₁) определялся у 13 (13,1 %) пациенток, низкодифференцированный рак (G₃) – у 14 (14,1 %). Полный ответ на лечение был выявлен у 11 (11,1 %) пациенток.

У всех пациенток, получивших хирургическое лечение, была оценена степень патоморфологического регресса опухоли в ответ на проведенную НАХТ в интенсифицированном режиме:

- у 12 (12,1 %) пациенток определялись морфологические признаки полного ответа (8 (66,7 %) пациенток с РШМ IB2-стадии, 1 (8,3 %) пациентка с РШМ IB3-стадии (FIGO) и 3 (25,0 %) пациентки с РШМ IIB-стадии);
- у 73 (73,7 %) пациенток определялись морфологические признаки частичного ответа;
- у 14 (14,1 %) пациенток морфологических признаков ответа первичной опухоли выявлено не было.

Из всех 99 прооперированных пациенток по данным патоморфологического исследования у 15 (15,15 %) были выявлены вторично измененные тазовые лимфатические узлы, что в большинстве случаев объяснялось наличием микрометастазов, не определяемых при МРТ.

Значимых осложнений в ходе хирургического вмешательства и в раннем послеоперационном периоде выявлено не было.

Отдаленные результаты. Период наблюдения больных – с апреля 2016 г. по сентябрь 2020 г. Медиана срока наблюдения за исследуемой популяцией на момент проведения анализа составила 31 мес.

При анализе БРВ пациенток выявлено, что 1- и 2-летняя БРВ составила 92,5 и 90,84 %, а 3- и 4-летняя – 89,17 и 87,5 % соответственно. Медиана срока наблюдения за БРВ пациенток составила 28,5 мес. При изучении БРВ больных РШМ в зависимости от сроков наблюдения методом Каплана–Мейера был получен следующий график (рис. 5).

Прогрессирование в 1-й год наблюдения зарегистрировано у 9 из 15 больных: в виде локорегионарного

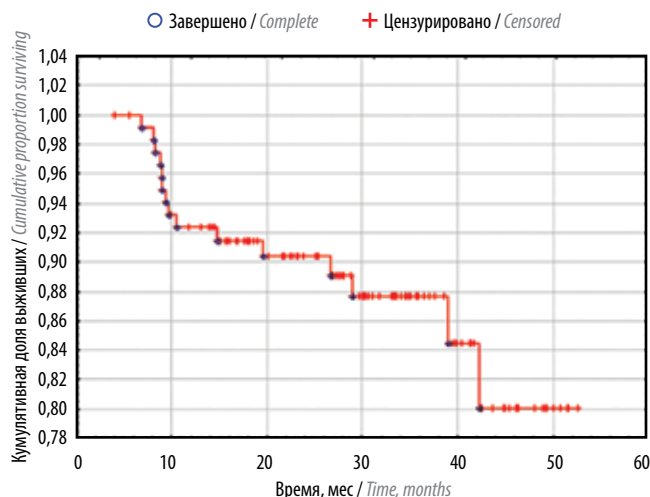


Рис. 5. График безрецидивной выживаемости по Каплану–Мейеру в группе пациенток, получивших интенсифицированную неoadъювантную химиотерапию

Fig. 5. Curve of disease-free survival according to Kaplan–Meier in the group of patients, who received dose-dense neoadjuvant chemotherapy

рецидива – 8 случаев (4 – с узлом в культе влагалища, 2 – с поражением регионарных лимфатических узлов, 2 – с локорегионарным рецидивом), в виде появления отдаленных очагов – 1 случай.

В процессе наблюдения из 120 больных 113 (94,17 %) пациенток живы. Летальность за 1-й год составила 1,7 % (2 случая), при этом 1 (0,83 %) пациентка умерла от причины, не связанной с прогрессированием основного заболевания. Показатели 1- и 2-летней ОВ составили 98,3 и 95,84 % соответственно; показатель 3-летней ОВ – 94,2 %. Медиана срока наблюдения за ОВ составила 31 мес. При изучении ОВ больных РШМ в зависимости от сроков наблюдения методом Каплана–Мейера был получен следующий график (рис. 6).

Анализ факторов прогноза БРВ. В качестве предполагаемых предикторов, которые могут быть связаны с наступлением рецидива, был отобран ряд МР-факторов, полученных до и после интенсифицированной НАХТ, а также патоморфологические критерии. Для оценки БРВ в зависимости от значений различных факторов прогноза у больных РШМ, а также для определения наиболее значимых факторов были проведены анализ выживаемости по Каплану–Мейеру и регрессионный анализ Кокса.

При исследовании базы данных в однофакторных моделях БРВ пациенток по Каплану–Мейеру после лечения по поводу РШМ IB2 – IIB стадий (FIGO) порогового уровня значимости ($p < 0,05$) достигли следующие параметры:

1. Клинический ответ опухоли (по критериям RECIST 1.1). Наиболее часто рецидив заболевания встречался в группе с прогрессированием процесса после НАХТ – у 3 (75 %) из 4 пациенток; при

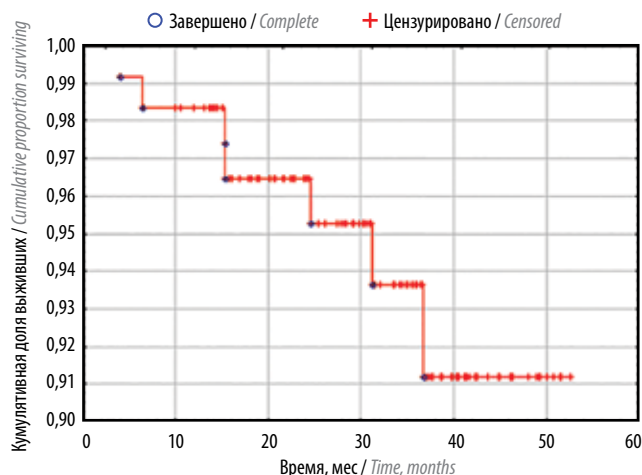


Рис. 6. График общей выживаемости по Каплану–Мейеру в группе пациенток, получивших интенсифицированную неoadъювантную химиотерапию

Fig. 6. Curve of overall survival according to Kaplan–Meier in the group of patients, who received dose-dense neoadjuvant chemotherapy

этом в группе полного ответа (12 пациенток) рецидива заболевания зарегистрировано не было. В группе с частичным ответом прогрессирование было выявлено у 7 (10,1 %) из 69 пациенток, а в группе с признаками стабилизации процесса — у 5 (14,3 %) из 35.

2. Распространение на стенки влагалища (верхние две трети) после интенсифицированной НАХТ по данным МРТ. Согласно полученным данным, БРВ была выше в группе пациенток, у которых отсутствовали признаки инвазии стенки влагалища по данным МРТ, в сравнении с группой пациенток, у которых данный признак присутствовал ($p = 0,011$, *log-rank*-критерий).
3. Отек параметральной клетчатки после НАХТ. БРВ была выше в группе пациенток, у которых отсутствовали признаки отека параметральной клетчатки по данным МРТ, в сравнении с группой пациенток, у которых данный признак присутствовал ($p = 0,014$, *log-rank*-критерий).
4. Размер опухоли и глубина стромальной инвазии. Максимальный размер резидуальной опухоли в группе с рецидивом был больше, чем в группе без рецидива (медиана размера составляла 33 и 22 мм соответственно). Глубина стромальной инвазии в группе больных с рецидивом была больше, чем в группе пациенток без рецидива (медиана глубины составляла 14 и 9 мм соответственно).
5. Тип лечения после интенсифицированной НАХТ (хирургическое лечение/ХЛТ). Согласно полученным данным, БРВ была выше в группе пациенток, которым после интенсифицированной НАХТ было проведено хирургическое лечение, в сравнении с группой пациенток, которые были направлены на ЛТ ($p = 0,011$, *log-rank*-критерий).

6. Параметральная инвазия по данным патоморфологического исследования. БРВ была выше ($p = 0,011$, *log-rank*-критерий) в группе пациенток, у которых по данным патоморфологического исследования отсутствовала параметральная инвазия, в сравнении с группой пациенток, у которых данный признак присутствовал.

Размер опухоли по данным патоморфологического исследования. Максимальный размер резидуальной опухоли в группе пациенток с рецидивом был значительно больше, чем в группе пациенток без рецидива (медиана размера составляла 30 и 17 мм соответственно).

При анализе влияния качественных и количественных факторов, полученных до начала интенсифицированной НАХТ по данным МРТ, ни один из рассматриваемых показателей не оказал значимого влияния на рецидив заболевания ($p > 0,05$).

При оценке БРВ пациенток для определения наиболее значимых факторов была построена регрессионная модель Кокса (табл. 1).

Исходя из данных таблицы, при анализе БРВ с применением регрессии Кокса у пациенток после проведенного лечения РШМ статистическую значимость сохранил фактор «параметральная инвазия по данным патоморфологического исследования». Согласно результатам, наличие или отсутствие параметральной инвазии по данным патоморфологического исследования независимо связано с БРВ ($p = 0,03$): пациентки с параметральной инвазией имели риск рецидива в 5,876 раза выше (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,19–29,0), чем пациентки без выявленной параметральной инвазии.

Сравнительная оценка БРВ между группами, получавшими и не получавшими интенсифицированную НАХТ. Для сравнительной оценки БРВ был проведен анализ между группами пациенток с РШМ IB2, IB3 и IV стадий (FIGO), получивших интенсифицированную НАХТ ($n = 109$ (61,2 %)), и пациентками, которым было проведено только хирургическое или химиолучевое лечение по стандартной программе ($n = 69$ (38,8 %)) в период с ноября 2009 г. по июнь 2018 г. Общее число больных составило 178.

В группе пациенток без интенсифицированной НАХТ было выявлено 20 (29,0 %) случаев рецидива, в группе с интенсифицированной НАХТ — 14 (12,8 %). Группы по данному показателю значительно различались ($p = 0,008$, критерий χ^2). Распределение пациенток с рецидивом и без рецидива в зависимости от интенсифицированной НАХТ представлено в табл. 2.

При анализе БРВ пациенток, не получавших интенсифицированную НАХТ, было выявлено, что 1- и 2-летняя БРВ составила 84,1 и 75,4 %, 3- и 4-летняя — 75,4 и 73,9 % соответственно. Медиана срока наблюдения за БРВ составила 24 мес. Согласно полученным

Таблица 1. Регрессионный анализ Кокса прогностических факторов при оценке безрецидивной выживаемости

Table 1. Cox regression analysis of prognostic factors in the assessment of disease-free survival

Параметр Parameter	B	SE	B 95 % нижн. B 95 % low.	B 95 % верхн. B 95 % up.	t-зна- чение t-value	Wald- тест Wald test	p	OR RR	OR 95 % нижн. RR 95 % low.	OR 95 % верхн. RR 95 % up.
Лечение Treatment	−1,203	0,850	−2,869	0,462	−1,416	2,005	0,157	0,300	0,057	1,588
Размер опухоли после НАХТ Tumor size after NACT	0,016	0,045	−0,073	0,105	0,343	0,118	0,731	1,016	0,929	1,110
Клинический ответ Clinical response	0,061	0,514	−0,948	1,069	0,118	0,014	0,906	1,063	0,388	2,913
Размер опухоли по данным пато- морфологического исследования Tumor size according to pathomorphological examination	0,020	0,036	−0,050	0,091	0,559	0,313	0,576	1,020	0,951	1,095
Стромальная инва- зия после НАХТ Stromal invasion after NACT	0,067	0,080	−0,089	0,224	0,848	0,719	0,396	1,070	0,915	1,251
Распространение на стенки влагалища после НАХТ Vaginal wall invasion after NACT	−0,818	0,794	−2,375	0,738	−1,030	1,062	0,303	0,441	0,0930	2,092
Отек параметраль- ной клетчатки после НАХТ Parametrial edema after NACT	−0,380	0,736	−1,823	1,062	−0,517	0,267	0,605	0,684	0,161	2,893
Параметральная инвазия по данным патоморфологичес- кого исследования Parametrial invasion according to pathomorphological examination	1,771	0,815	0,174	3,368	2,173	4,722	0,030	5,876	1,190	29,030
$\chi^2 = 25,634$; $df = 8$; $p = 0,00122$										

Примечание. B — коэффициент регрессии; SE — стандартная ошибка среднего; B 95 % нижн. — нижний 95 % доверительный интервал для коэффициента B; B 95 % верхн. — верхний 95 % доверительный интервал для коэффициента B; p — достигнутый уровень значимости; OR — относительный риск; OR 95 % нижн. — нижний 95 % доверительный интервал относительного риска; OR 95 % верхн. — верхний 95 % доверительный интервал относительного риска; НАХТ — неоадьювантная терапия.

Note. B — regression coefficient; SE — standard error; B 95 % low. — lower 95 % confidence interval for coefficient B; B 95 % up. — upper 95 % confidence interval for coefficient B; p — achieved level of significance; RR — relative risk; RR 95 % low. — lower 95 % confidence interval of relative risk; RR 95 % up. — upper 95 % confidence interval of the relative risk; NACT — neoadjuvant chemotherapy.

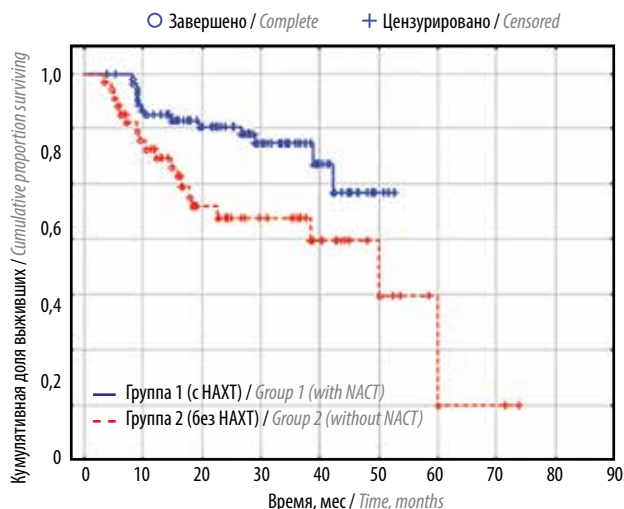


Рис. 7. Кривые безрецидивной выживаемости в группах пациенток, получивших и не получивших интенсифицированную неoadъювантную химиотерапию (НАХТ) (стадии IB2, IB3 и IIB, FIGO)

Fig. 7. Curves of relapse-free survival in groups, who received and did not receive dose-dense neoadjuvant chemotherapy (NACT) (IB2, IB3 and IIB stages, FIGO)

данным, при сравнении кривых БРВ было выявлено, что БРВ пациенток в группе с НАХТ была выше ($p = 0,03$, $\log$ -rank-критерий) по сравнению с группой пациенток без НАХТ (рис. 7).

Обсуждение и выводы

Выбор оптимального варианта лечения пациенток с РШМ стадий IB2–IIB на сегодняшний день является дискуссионным вопросом ввиду отсутствия четких данных о наибольшей эффективности применяющихся методик. В клинических рекомендациях ESMO, NCCN, ESGO и AOP рекомендовано применение 3 вариантов лечения пациенток с IB2–IIB стадиями заболевания. Первым является ХЛТ по радикальной программе [3, 14]. Вторым вариантом лечения рекомендовано выполнение хирургического вмешательства в объеме расширенной экстирпации матки (III тип по Piver/тип C2 по Querleu–Morrow) [15]. Третьим вариантом рекомендовано применение неoadъювантной ХТ на основе препаратов платины и таксанов с последующей расширенной экстирпацией матки (III тип по Piver/тип C2 по Querleu–Morrow) и послеоперационной дистанционной ЛТ (по показаниям) [16–18].

На сегодняшний день опубликованы результаты исследований, посвященных выявлению преимуществ и недостатков применяющихся методик. В исследовании III фазы (NCT00193739) в период с сентября 2003 г. по февраль 2015 г. 633 женщинам с плоскоклеточным РШМ стадий IB2, IIA или IIB (FIGO) были назначены 3 курса НАХТ паклитакселом и карбоплатином 1 раз в 21 день с последующей радикальной гистерэктомией или стандартной ХЛТ. По сравнению со стандартной ХЛТ пациентки, получавшие НАХТ с последующим

хирургическим вмешательством, характеризовались худшей 5-летней БРВ – 69,3 % против 76,7 % соответственно (ОР 1,38; 95 % ДИ 1,02–1,87) [19]. Следует отметить, что в данное исследование было включено 179 пациенток со стадией IIB, и при анализе было выявлено, что разница в показателях выживаемости в первую очередь связана именно с этой подгруппой. Пятилетняя ОВ была сходной между 2 группами – 75,4 % против 74,7 % соответственно (ОР 1,025; 95 % ДИ 0,75–1,40). Отсроченная токсичность через 2 года после завершения лечения или позже была хуже в группе, получавшей ХЛТ, по сравнению с группой, получавшей НАХТ, и включала осложнения со стороны колоректальной области (3,5 % против 2,2 % соответственно), мочевой системы (3,5 % против 1,6 %) и вагинальные осложнения (25,6 % против 12,0 %).

По предварительным результатам отдельного исследования III фазы (EORTC 55994) в период с мая 2002 г. по июнь 2014 г., среди 620 больных РШМ стадий IB2–IIB (FIGO) у тех, кто был рандомизирован для получения НАХТ с последующим хирургическим вмешательством, наблюдались показатели 5-летней ОВ, сопоставимые с таковыми у пациенток, получавших ХЛТ, – 72 % против 76 % (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,65–0,15). Преимущества в группе НАХТ с последующим хирургическим вмешательством были показаны для IB2-стадии. Преимущества в группе ХЛТ были продемонстрированы для группы пациентов старше 50 лет с РШМ IIB-стадии. В то время как непосредственная токсичность $\geq$ III–IV степени была выше при неoadъювантной терапии с последующим хирургическим вмешательством (41 и 23 % соответственно), долгосрочная токсичность в этой группе была менее частой по сравнению с ХЛТ (15 % против 21 %) [20].

Следует также отметить и отсутствие консенсуса по поводу выбора схемы и режима НАХТ. После работы [9], в которой впервые было показано преимущество интенсифицированного режима на основе цисплатина, в многочисленных последующих работах доказывается высокий уровень патоморфологического ответа на фоне приемлемой переносимости, однако достоверного улучшения отдаленных результатов отмечено не было [21, 22].

В нашем проспективном исследовании были выбраны 2 схемы НАХТ: AP (цисплатин 75 мг/м² и доксорубицин 35 мг/м²) и TP (цисплатин 60 мг/м² и паклитаксел 60 мг/м²). Пациентки получали НАХТ внутривенно в интенсифицированном режиме с интервалом 10–14 дней в количестве 3 курсов на фоне корректирующей терапии, включавшей гидратационную нагрузку (4,0–4,5 л), ондансетрон (24 мг в/в), дексаметазон (20 мг в/в), ранитидин (50 мг в/в), супрастин (20 мг в/в). В течение 3 дней после химиотерапии проводили профилактику эметогенной токсичности. Лейконеитропения II и III степени корректировалась

введением препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, с ежедневным контролем количества лейкоцитов в периферической крови. При достижении абсолютного числа нейтрофилов $>2,0 \times 10^9/\text{л}$ введение препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора отменяли.

При сравнительной оценке кривых БРВ между группами пациенток с РШМ IB2 и IIB стадий (FIGO), которые получали и не получали интенсифицированную НАХТ, было выявлено, что БРВ в группе с НАХТ была выше ($p = 0,03$) по сравнению с группой без НАХТ.

Результаты применения предоперационной химиотерапии, по данным нашего исследования, оценивались по критериям RECIST 1.1: из 99 пациенток в группе НАХТ + хирургическое лечение у 88 (87,9 %) был выявлен частичный ответ, у 12 (12,1 %) — полный ответ. Те пациентки (21 женщина), которые не достигли оптимального ответа, получили в последующем радикальную ХЛТ.

Критерии полного патоморфологического регресса по данным литературы являются более «строгими», чем по данным методов лучевой диагностики. Частота ответа на НАХТ при оценке по критериям RECIST 1.1. варьирует от 48,4 до 93,0 %, а в исследованиях, оценивающих регресс по данным патоморфологического исследования, — от 27,6 до 30,6 % [23, 24]. В нашем исследовании было отмечено совпадение результатов полного ответа по данным МРТ с данными патоморфологического исследования в 11 (91,7 %) случаях из 12.

Также в нескольких статьях указано, что лекарственный патоморфоз был индикатором благоприятного прогноза [24, 25].

В опубликованных работах показано, что применение НАХТ способно снизить степень распространности опухолевого процесса и объем опухолевой

ткани. В нашем исследовании был проведен многофакторный анализ, который показал, что инвазия в параметральную клетчатку по данным гистологического исследования операционного материала является независимым прогностическим фактором ($p = 0,03$). Неблагоприятными факторами, по данным исследований, являются наличие лимфоваскулярной инвазии, наличие метастатически пораженных тазовых лимфатических узлов, а также положительные края резекции. Оценка этих факторов в нашем исследовании также проводилась, однако значимых различий получено не было, что может быть обусловлено малой выборкой групп и адекватно проведенным хирургическим лечением (положительный край резекции был выявлен у 1 из 99 пациенток).

В нашем исследовании есть некоторые ограничения: ввиду проспективности и одноцентрового характера мы включили в исследование небольшое число пациенток, возможно недостаточное для выявления до начала лечения групп с предполагаемым будущим частичным или полным патоморфологическим ответом на НАХТ. Работы с большими размерами выборки и многоцентровыми проспективными рандомизированными исследованиями необходимы для дальнейшего определения роли предоперационной адъювантной терапии.

Таким образом, основой для применения интенсифицированной НАХТ с последующим хирургическим вмешательством является высокая частота частичного либо полного ответа опухоли на проведенную химиотерапию. В соответствии с проведенным анализом отдаленных результатов и БРВ в группах пациенток, получавших и не получавших интенсифицированную НАХТ, данный метод может являться вариантом терапии у больных местно-распространенным РШМ IB2–IIB стадий (FIGO).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca Cancer J Clin* 2021;71:209–9. DOI: 10.3322/caac.21660
2. NCCN. Cervical Cancer. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
3. Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J. et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606–13. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606
4. Lukka H., Hirte H., Fyles A. et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer — a meta-analysis. *Clin Oncol* 2002;14(3):203–12. DOI: 10.1053/clon.2002.0076
5. Lind H., Waldenstro A.-C., Dunberger G. et al. Late symptoms in long-term gynaecological cancer survivors after radiation therapy: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2011;105:737–45. DOI: 10.1038/bjc.2011.315
6. Einhorn N., Tropé C., Ridderheim M. A systematic overview of radiation therapy effects in cervical cancer (cervix uteri). *Acta Oncol* 2003;42(5–6):546–56. DOI: 10.1080/02841860310014660
7. Odiase O., Noah-Vermillion L., Simone B. et al. The incorporation of immunotherapy and targeted therapy into chemoradiation for cervical cancer: a focused review. *Front Oncol* 2021;11:663749. DOI: 10.3389/fonc.2021.663749
8. Moore D.H., Blessing J.A., McQuellon R.P. et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic

- Oncology Group study. J Clin Oncol 2004;22:3113–9. DOI: 10.1200/JCO.2004.04.17
9. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration: Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. Eur J Cancer 2003;39:2470–86. DOI: 10.1016/s0959-8049(03)00425-8
10. Torfs S., Cadron I., Amant F. et al. Evaluation of paclitaxel/carboplatin in a dose dense or weekly regimen in 66 patients with recurrent or primary metastatic cervical cancer. Eur J Cancer 2012;48(9):1332–40. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.01.006
11. Gadducci A., Cosio S. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: review of the literature and perspectives of clinical research. Anticancer Res 2020;40(9):4819–28. DOI: 10.21873/anticancer.14485
12. Manganaro L., Lakhman Y., Bharwani N. et al. Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018. Eur Radiol 2021;31(10):7802–16. DOI: 10.1007/s00330-020-07632-9
13. Смирнова О.А., Бондарев Н.Э., Ульрих Е.А. и др. Оценка интенсифицированных режимов неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки. Фарматека 2019;(12):37–43.
Smirnova O.A., Bondarev N.E., Ulrikh E.A. et al. Evaluation of intensified neoadjuvant chemotherapy regimens for locally advanced cervical cancer. Farmateka 2019;(12):37–43. (In Russ.)
14. Datta N.R., Stutz E., Gomez S. et al. Efficacy and safety evaluation of the various therapeutic options in locally advanced cervix cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;103(2):411–37. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.09.037
15. Bjurberg M., Holmberg E., Borgfeldt C. et al. Primary treatment patterns and survival of cervical cancer in Sweden: A population-based Swedish Gynecologic Cancer Group Study. Gynecol Oncol 2019;155(2):229–36. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.08.022
16. Rydzewska L., Tierney J., Vale C.L. et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. Cochr Dat Syst Rev 2012;12:CD007406. DOI: 10.1002/14651858.CD007406.pub3
17. Katsumata N., Yoshikawa H., Kobayashi H. et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). Br J Cancer 2013;108:1957–63. DOI: 10.1038/bjc.2013.179
18. Kim H.S., Sardi J.E., Katsumata N. et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2013;39:115–24. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.09.003
19. Gupta S., Maheshwari A., Parab P. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2018;36(16):1548–55. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9985
20. Kenter G., Greggi S., Vergote I. et al. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2–IIB cervical cancer, EORTC 55994. J Clin Oncol 2019;37S:ASCO #5503.
21. Ferrandina G., Corrado G., Vitranò G. et al. Dose-dense paclitaxel/carboplatin as neo-adjuvant chemotherapy followed by radical surgery in locally advanced cervical cancer: a prospective phase II study. Cancer Chemother Pharmacol 2019;83:431–8. DOI: 10.1007/s00280-018-3742-1
22. Di Martino G., Lissoni A.A., Ferrari D. et al. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in cervical cancer: efficacy on pathological response. Anticancer Res 2021;41(1):497–502. DOI: 10.21873/anticancer.14800
23. Ye Q., Yuan H.X., Chen H.L. et al. Responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery predicts favorable prognosis for cervical cancer patients: a meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2013;139(11):1887–98. DOI: 10.1007/s00432-013-1509-y
24. Landoni F., Sartori E., Maggino T. et al. Is there a role for postoperative treatment in patients with stage Ib2–IIB cervical cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and radical surgery? An Italian multicenter retrospective study. Gynecol Oncol 2013;132(3):611–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.010
25. Sun H., Huang K., Tang F. et al. Adjuvant chemotherapy after surgery can improve clinical outcomes for patients with IB2–IIB cervical cancer with neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery. Sci Rep 2018;8(1):1–8. DOI: 10.1038/s41598-018-24413-z

Вклад авторов

A.C. Мамонтова, О.А. Смирнова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
A.O. Нюганен: получение данных для анализа, консультативная помощь;
A.B. Абрамова: обзор публикаций по теме статьи;
C.C. Багненко: консультативная помощь;
A.Ф. Урманчева, Е.А. Ульрих, A.B. Мищенко, И.В. Берлев: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

A.S. Mamontova, O.A. Smirnova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
A.O. Nyuganen: obtaining data for analysis, consultative assistance;
A.V. Abramova: reviewing of publications of the article's theme;
S.S. Bagnenko: consultative assistance;
A.F. Urmancheeva, E.A. Ulrikh, A.V. Mishchenko, I.V. Berlev: developing the research design, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.C. Мамонтова / A.S. Mamontova: <https://orcid.org/0000-0001-5829-6578>
O.A. Смирнова / O.A. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0003-1140-6578>
A.O. Нюганен / A.O. Nyuganen: <https://orcid.org/0000-0003-2685-5093>
C.C. Багненко / S.S. Bagnenko: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>
A.Ф. Урманчева / A.F. Urmancheeva: <https://orcid.org/0000-0003-2835-2983>
Е.А. Ульрих / E.A. Ulrikh: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>
A.B. Мищенко / A.V. Mishchenko: <https://orcid.org/0000-0001-7921-3487>
И.В. Берлев / I.V. Berlev: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 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 N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients signed written informed consent to participate in the study.

Результаты исследования психологических расстройств у пациенток с запущенным раком шейки матки фертильного возраста и находящихся в состоянии постменопаузы

М.Н. Бургоева¹, А.Р. Жумабаев²

¹Ошский межобластной центр онкологии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики; Республика Кыргызстан, 723506 Ош, ул. Ашиммахунова, 46;

²Национальный центр онкологии и гематологии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики; Республика Кыргызстан, 720064 Бишкек, ул. Ахунбаева, 92а

Контакты: Миновар Нышановна Бургоева bminovar1978@mail.ru

Рак шейки матки (РШМ) – вполне реально предотвратимое заболевание, представляющее значительную угрозу женщинам, особенно в странах с низким экономическим развитием. Целью исследования явилось изучение некоторых аспектов психологического статуса у пациенток с РШМ. Был изучен психологический статус пациенток с РШМ ($n = 83$) в Ошском межобластном центре онкологии (Республика Кыргызстан) с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и шкалы самооценки уровня реактивной и личностной тревожности (тест Спилбергера–Ханина). Пациентки с диагнозом РШМ являются уязвимой группой для развития психологических расстройств и нуждаются в программах скрининга, которые потенциально могут выявить кандидаток на психотерапевтическое лечение. Госпитальная шкала депрессии и тревоги показала, что пациентки как фертильного, так и постменопаузального возраста имеют высокую частоту клинически выраженной тревоги, более распространенную среди вторых. Однако признаки депрессии были более выраженными среди женщин фертильного возраста по сравнению с пациентками постменопаузального возраста. Частота же реактивной и личностной тревожности была одинаковой среди пациенток фертильного и постменопаузального возраста.

Ключевые слова: рак шейки матки, психологический статус, депрессия, тревога, шкала, возраст, фертильный, менопауза

Для цитирования: Бургоева М.Н., Жумабаев А.Р. Результаты исследования психологических расстройств у пациенток с запущенным раком шейки матки фертильного возраста и находящихся в состоянии постменопаузы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):98–102. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-98-102

Psychological disorders in women of fertile age and postmenopausal women with advanced cervical cancer

M.N. Burgoeva¹, A.R. Zhumabaev²

¹Osh Interregional Center of Oncology, Ministry of Health of the Republic of Kyrgyzstan; 46 Ashimakhunova St., Osh 723506, Republic of Kyrgyzstan;

²National Center of Oncology and Hematology, Ministry of Health of the Republic of Kyrgyzstan; 92a Akhunbaeva St., Bishkek 720064, Republic of Kyrgyzstan

Contacts: Minovar Nyshanovna Burgoeva bminovar1978@mail.ru

Cervical cancer is a very preventable disease that poses a significant threat to women, especially in countries with low economic development. The aim of the study was to study some aspects of the psychological status of patients with cervical cancer. The psychological status of patients with cervical cancer ($n = 83$) was studied at the Osh Interregional Oncology Center (Republic of Kyrgyzstan) using the hospital scale of anxiety and depression (HADS) and the scale of self-assessment of the level of reactive and personal anxiety (the test of Spielberger–Khanin). Patients diagnosed with cervical cancer are a vulnerable group for the development of psychological disorders, and they need screening programs

that can potentially identify candidates for psychotherapeutic treatment. The hospital scale of depression and anxiety showed that patients of both fertile and postmenopausal age have a high frequency of clinically expressed anxiety, more common among the latter. However, signs of depression were more pronounced among those of fertile age, compared with postmenopausal. Regarding reactive and personal anxiety, the frequency of their spread was the same among people of fertile and postmenopausal age.

Keywords: cervical cancer, psychological status, depression, anxiety, scale, age, fertile, menopause

For citation: Burgoeva M.N., Zhumabaev A.R. Psychological disorders in women of fertile age and postmenopausal women with advanced cervical cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(4):98–102. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-98-102

Введение

Рак шейки матки (РШМ) — вполне реально предотвратимое заболевание, представляющее значительную угрозу женщинам, особенно в странах с низким экономическим развитием [1, 2]. По распространенности среди опухолей женской половой сферы РШМ занимает 2-е место после рака молочной железы [3, 4]. Каждые 2 мин в мире 1 женщина умирает от РШМ [5].

В последние дни и месяцы жизни умирающие женщины испытывают тяжелые страдания, в том числе психологического характера [6–8]. G. Ferrandina и соавт. (2012) изучили качество жизни пациенток с РШМ после радикального лечения (химиолучевой терапии и операции). В анализ было включено 93 женщины. На момент анализа медиана наблюдения составляла 30 (12–120) мес. У пациенток с местно-распространенным РШМ показатели качества жизни были сопоставимы с показателями пациенток с ранними формами РШМ, за исключением физического функционирования (среднее значение $69,0 \pm 13,1$ против $85,4 \pm 16,2$; $p = 0,0007$). В группе пациенток с местно-распространенным РШМ наличие сопутствующих заболеваний было достоверно связано с ухудшением почти всех показателей качества жизни. Было задокументировано, что низкий уровень образования и статус безработицы негативно сказались на подавляющем большинстве показателей по шкале SF-36. В многофакторном анализе наличие сопутствующих заболеваний, низкий уровень образования, возраст >50 лет и безработица сохраняли свою независимую отрицательную связь с плохими показателями качества жизни, в том числе психологического статуса. Доля пациенток с высоким уровнем тревожности была выше у женщин с местно-распространенным РШМ, чем у пациенток с ранними стадиями РШМ (27,6 % против 8,6 %, $p = 0,034$) [9].

В другом исследовании, проведенном S.H. Kim и соавт. (2010), было показано, что тревожность, определяемая по шкале госпитальной тревоги и депрессии, у пациенток с РШМ не отличалась от таковой у здоровых лиц контрольной группы (39,5 и 32,2 % соответственно, $p = 0,218$). Тревога была значительно более распространена у более молодых пациенток (<50 лет), чем в контрольной группе (40 % против 26,4 %, $p < 0,001$).

Депрессия также была ниже в основной группе — 34,6 % против 48,0 % в контрольной группе, $p < 0,001$ [10].

По данным S.T. Golubovic и соавт. (2022), показатели депрессии и тревоги были повышены у всех включенных в анализ пациенток с РШМ ($n = 59$). Была обнаружена значимая корреляция между стадией заболевания и показателями депрессии ($p = 0,002$) и тревоги ($p = 0,016$). Более тяжелые депрессивные симптомы коррелировали с более поздней стадией заболевания. Множественная линейная регрессия показала, что стадия заболевания и ежегодные визиты к гинекологу являются факторами риска, связанными с более высокими показателями депрессии [11].

Цель настоящего исследования — изучить некоторые аспекты психологического статуса у пациенток с РШМ.

Материалы и методы

Материалом исследования явились пациентки с РШМ ($n = 83$) с распространенными стадиями опухолевого процесса, получившие лечение в Ошском межобластном центре онкологии в период с 2015 по 2019 г. С использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и шкалы самооценки уровня реактивной и личностной тревожности (тест Спилберга—Ханина) было изучено психологическое состояние пациенток с РШМ IIb–IV стадии ($n = 83$). Был рассчитан z-коэффициент, или z-критерий, для значимости разницы между 2 независимыми пропорциями по компьютерной программе VassarStats.

Результаты

Больных РШМ фертильного возраста было 33 (39,8 %), а в состоянии менопаузы и постменопаузы — 50 (60,2 %). Характеристика больных РШМ фертильного возраста, обследованных на предмет состояния психологического статуса по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), представлена в табл. 1.

Анализ полученных результатов показал, что по шкале тревоги пациенток РШМ, находящихся в фертильном возрасте, в состоянии нормы или в зоне относительного нормального психологического состояния. Субклинически выраженная тревога (8–10 баллов) отмечена у 8 (24,2 %) пациенток с РШМ. Больше всего

Таблица 1. Результаты исследования по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) пациенток фертильного возраста

Table 1. Depression and anxiety scores of patients of fertile age assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Состояние Condition	Норма (0–7 баллов), n (%) Normal (score 0–7), n (%)	Субклинически выраженная (8–10 баллов), n (%) Subclinical (score 8–10), n (%)	Клинически выраженная (≥11 баллов), n (%) Clinically significant (score ≥11), n (%)	Всего, n Total, n
Тревога Anxiety	—	8 (24,2)	25 (75,7)	33
Депрессия Depression	1 (3,0)	13 (39,3)	19 (57,5)	33

Таблица 2. Результаты исследования по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) пациенток в менопаузе и постменопаузе

Table 2. Depression and anxiety scores of menopausal and postmenopausal patients assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Состояние Condition	Норма (0–7 баллов), n (%) Normal (score 0–7), n (%)	Субклинически выраженная (8–10 баллов), n (%) Subclinical (score 8–10), n (%)	Клинически выраженная (≥11 баллов), n (%) Clinically significant (score ≥11), n (%)	Всего, n Total, n
Тревога Anxiety	9 (18,0)	27 (54,0)	14 (28,0)	50
Депрессия Depression	7 (14,0)	29 (58,0)	14 (28,0)	50

пациентов было выявлено с клинически выраженной тревогой – 25 (75,7 %). При сравнении с подгруппой пациенток с субклинически выраженной тревогой z-критерий был равен 4,185, где односледовая вероятность p_1 составила $<0,0001$, а двухследовая p_2 – $<0,0002$.

Депрессия разной степени выраженности, определяемая как стойкое подавленное настроение, потеря интереса, чувство собственной никчемности, плохая концентрация и другие симптомы, определялась у всех пациенток фертильного возраста. В состоянии нормы была выявлена 1 пациентка, в зоне субклинически выраженной депрессии – 13 (39,3 %), в зоне клинически выраженной депрессии – 19 (57,5 %). Расчет z-критерия показал, что сравнение пропорций между 2 этими подгруппами было статистически недостоверным ($z = 1,478$), а p_1 и p_2 были равны 0,0697 и 0,1394 соответственно. Следовательно, у пациенток с РШМ преобладали субклинически и клинически выраженные виды депрессии.

Далее нами были изучены те же показатели, но у пациенток относительно старшего возраста, находящихся в состоянии менопаузы и постменопаузы (табл. 2).

По результатам анализа у больных РШМ постменопаузального возраста в зоне относительно нормального психологического состояния по шкале тревоги находились 9 (18,0 %) пациенток, тогда как в зонах субклинически и клинически выраженной депрессии – 27 (54 %) и 14 (28 %) соответственно. При сравнении 3 анализируемых подгрупп была установлена статисти-

стически достоверная разница ($p < 0,001$). Больше всего пациенток находилось в подгруппе с субклинически выраженной тревогой – около половины всех обследованных.

По шкале депрессии у пациенток данной группы критерию нормы отвечали 7 (14 %) больных РШМ. Субклинически выраженная депрессия определялась у 29 (58 %), а клинически выраженная – у 14 (28 %) пациенток. Сравнимые подгруппы также статистически значимо различались ($p < 0,001$).

В табл. 3 показаны сравнительные данные о полученных результатах в группах женщин фертильного и постфертильного возраста. Сравнение результатов по градации «норма» в этих группах провести было невозможно, так как абсолютное число в группе фертильного возраста было <5 , и, согласно программе, статистическая значимость не определялась.

Из табл. 3 видно, что такие показатели, как тревога (субклинически и клинически выраженная), статистически достоверно чаще определяются у пациенток менопаузального и постменопаузального возраста по сравнению с женщинами фертильного возраста ($p < 0,001$).

По госпитальной шкале депрессии (как субклинически выраженной, так и клинически выраженной) разницы в 2 группах не обнаружено ($p > 0,05$). Следовательно, пациентки обеих групп, как фертильного возраста, так и постменопаузального, одинаково часто страдали симптомами депрессии разной степени выраженности.

Таблица 3. Сравнение частоты тревоги и депрессии в группах больных фертильного и постменопаузального возраста

Table 3. Frequency of anxiety and depression in patients of fertile age and postmenopausal patients

Фертильный возраст, n (%) Women of fertile age, n (%)	Постменопауза, n (%) Postmenopausal women, n (%)	Критерий z, достоверность p Z-test, significance p
Тревога (8–10 баллов) Anxiety (score 8–10)		z = 2,687, p = 0,0036
8 (24,2)	27 (54,0)	
Депрессия (8–10 баллов) Depression (score 8–10)		z = 1,659, p = 0,0486
13 (39,3)	29 (29,0)	
Тревога (≥11 баллов) Anxiety (score ≥11)		z = 4,266, p = 0,0001
25 (75,7)	14 (28,0)	
Депрессия (≥11 баллов) Depression (score ≥11)		z = 0,592, p = 0,2769
19 (57,5)	14 (28,0)	

При исследовании психологического статуса больных РШМ фертильного возраста с помощью шкалы самооценки Спилбергера–Ханина было обнаружено, что реактивная (ситуационная) тревожность (до 30 баллов) определялась у 3 (9,0 %) пациенток. В зоне умеренной тревожности (31–45 баллов) находилось 11 (33,3 %) больных, а в зоне высокой тревожности (≥46 баллов) – 19 (57,5 %).

В зоне низкой личностной тревожности (30 баллов) находилась 1 (3,0 %) пациентка, в зоне умеренной личностной тревожности (31–45 баллов) – 12 (36,3 %), в зоне высокой личностной тревожности (≥46 баллов) – 20 (60,6 %) пациенток.

В подгруппе пациенток в постменопаузе результаты теста реактивной тревожности были следующими: низкая тревожность – 7 (14 %) случаев, умеренная – 24 (48 %), высокая – 19 (38 %). Низкая, умеренная и высокая личностная тревожность отмечалась в 6 (12 %), 18 (36 %) и 26 (52 %) случаях соответственно.

Сравнение в 2 группах выявило следующее. Реактивная тревожность, как умеренно выраженная, так и высокая, в группах была одинаково распространена ($z = 1,324, p > 0,05$). Такая же ситуация отмечалась при оценке личностной тревожности: умеренная (12 и 18 случаев, $z = 0,034, p > 0,05$) и высокая (20 и 26 случаев, $z = 0,772, p > 0,05$). Следовательно, личностная тревожность была одинаково часто распространена среди женщин фертильного и постменопаузального возраста.

Выводы

Пациентки с диагнозом РШМ являются уязвимой группой для развития психологических расстройств и нуждаются в программах скрининга, которые потенциально могут выявить кандидатов на психотерапевтическое лечение. Госпитальная шкала депрессии и тревоги показала, что пациентки как фертильного, так и постменопаузального возраста имеют высокую частоту клинически выраженной тревоги, более распространенную среди вторых. Однако признаки депрессии были более выраженными среди женщин фертильного возраста по сравнению с пациентками постменопаузального возраста. Что касается реактивной и личностной тревожности, частота их распространения была одинаковой среди пациенток фертильного и постменопаузального возраста. Они требуют особого внимания, поскольку тревога и депрессия связаны со значительным бременем основного заболевания и неблагоприятными показателями выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Buskwofie A., David-West G., Clare C.A. A review of cervical cancer: incidence and disparities. J Natl Med Assoc 2020;112(2):229–32. DOI: 10.1016/j.jnma.2020.03.002
- Olusola P., Banerjee H.N., Phillely J.V., Dasgupta S. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities. Cells 2019;21;8(6):622. DOI: 10.3390/cells8060622
- Moore D.H. Cervical cancer. Obstet Gynecol 2006;107(5):1152–61. DOI: 10.1097/01.AOG.0000215986.48590.79
- Tsikouras P., Zervoudis S., Manav B. et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. J BUON 2016;21(2):320–5.
- Dos Santos L.N., Castaneda L., de Aguiar S.S. et al. Health-related quality of life in women with cervical cancer. Rev Bras Ginecol Obstet 2019;41(4):242–8. DOI: 10.1055/s-0039-1683355
- Kyei K.A., Yakanu F., Donkor A. et al. Quality of life among cervical cancer patients undergoing radiotherapy. Pan Afr Med J 2020;17(35):125. DOI: 10.11604/pamj.2020.35.125.18245
- Jyani G., Chauhan A.S., Rai B. et al. Health-related quality of life among cervical cancer patients in India. Int J Gynecol Cancer 2020;30(12):887–1892. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001455
- Singh U., Verma M.L., Rahman Z. et al. Factors affecting quality of life of cervical cancer patients: A multivariate analysis. J Cancer Res Ther 2019;15(6):1338–44. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_1028_17
- Ferrandina G., Mantegna G., Petrillo M. et al. Quality of life and emotional distress in early stage and locally advanced cervical cancer patients: a prospective, longitudinal study. Gynecol Oncol 2012;124(3):389–94. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.09.041
- Kim S.H., Kang S., Kim Y.-M. et al. Prevalence and predictors of anxiety and depression among cervical cancer survivors in Korea. Comparative study. Int J Gynecol Cancer 2010;20(6):1017–24. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181e4a704
- Golubovic S.T., Binic I., Krtinic D. et al. Risk factors and predictive value of depression and anxiety in cervical cancer patients. Medicina (Kaunas) 2022;2;58(4):507. DOI: 10.3390/medicina58040507

Благодарность. Авторы выражают благодарность директору Ошского межобластного центра онкологии д.м.н. Ж.О. Белекову за административную поддержку исследования.

Acknowledgment. We thank Zh.O. Belevkov, PhD, MD, director of Osh Interregional Oncology Center for the administrative support.

Вклад авторов

М.Н. Бургоева: получение данных и их анализ, написание текста статьи;

А.Р. Жумабаев: разработка дизайна исследования, статистический анализ, анализ полученных данных.

Authors' contributions

M.N. Burgoeva: collecting and analysis of the data, writing the article;

A.R. Zhumabaev: developing the study design; performing statistical analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Н. Бургоева / M.N. Burgoeva: <https://orcid.org/0000-0003-0283-9750>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Ошского межобластного центра онкологии. 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 Osh Interregional Center of Oncology, Ministry of Health of the Republic of Kyrgyzstan. All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-103-110



Динамика уровня опухолеассоциированного маркера SCCA при неоадьювантной суперселективной внутриартериальной химиотерапии у больных плоскоклеточным раком шейки матки

Н.С. Сергеева¹, Н.В. Маршутина¹, Х.Р. Мальцагова², Т.А. Кармакова¹, И.И. Алентов¹, С.В. Мухтарулина², Т.И. Дешкина¹, А.Г. Рерберг¹, А.Д. Каприн^{3, 4}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 4;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Нина Викторовна Маршутина prognoz.06@mail.ru

Введение. Оценка уровня опухолеассоциированного маркера SCCA (squamous cell carcinoma antigen) используется при плоскоклеточном раке шейки матки (РШМ) для прогнозирования течения опухолевого процесса, мониторинга эффективности химио- и химиолучевой терапии, а также для доклинического выявления рецидивов заболевания в мониторинге больных после завершения первичного лечения. Однако статьи, посвященные исследованию возможности использования SCCA в качестве дополнительного критерия эффективности неоадьювантной внутриартериальной химиотерапии (ВАХТ), являются пока единичными.

Цель работы – исследование уровня опухолевого маркера SCCA у больных местно-распространенным плоскоклеточным РШМ при неоадьювантной ВАХТ как дополнительного фактора оценки ее эффективности.

Материалы и методы. В исследование включены 53 пациентки с местно-распространенным плоскоклеточным РШМ IB–IVB стадии (T1b–3bN0–1M0–1). Средний возраст больных – 45,6 (25–64) года. Все пациентки проходили суперселективную неоадьювантную ВАХТ с цисплатином (в комбинации с внутривенным введением доцетаксела или паклитаксела). Сывороточные уровни SCCA оценили у больных РШМ перед 1-м и после 2-го курса неоадьювантной ВАХТ в сопоставлении с клиническим эффектом лечения после 2 курсов (по критериям RECIST 1.1).

Результаты. Уровень SCCA после 2 курсов ВАХТ снизился у всех пациенток с исходно повышенной его концентрацией, при этом доля SCCA-положительных случаев уменьшилась с 71,7 до 26,4 %. При нормальных базовых значениях уровня SCCA полный ответ достигался чаще, чем при исходно повышенных (26,7 % против 15,8 %), при сходном распределении больных по стадиям опухолевого процесса в обеих подгруппах. Установлено, что если после 2 курсов неоадьювантной ВАХТ уровень SCCA превышает 2,1 нг/мл и/или (для случаев с исходно повышенным уровнем маркера) снижается менее чем на 60 % от базового, вероятность достижения полного ответа после реализации эффекта 2 курсов ВАХТ крайне мала. Обнаружена выраженная корреляция ($R = 0,829$) между исходным уровнем SCCA и степенью его снижения после 2 курсов ВАХТ в группе больных с полным ответом после 2-го курса ВАХТ, которая становилась ниже при достижении частичного ответа ($R = 0,778$) или стабилизации опухолевого процесса ($R = 0,750$).

Выводы. Динамику изменения уровня SCCA после 2 курсов неоадьювантной ВАХТ у больных РШМ можно использовать как дополнительный критерий степени ее эффективности.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак шейки матки, неоадьювантная внутриартериальная химиотерапия, опухолеассоциированный маркер SCCA

Для цитирования: Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Мальцагова Х.Р. и др. Динамика уровня опухолеассоциированного маркера SCCA при неоадьювантной суперселективной внутриартериальной химиотерапии у больных плоско-

клеточным раком шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):103–10. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-103-110

Dynamics of level of the tumor-associated marker SCCA in neoadjuvant superselective intra-arterial chemotherapy in patients with cervical squamous cell carcinoma

N.S. Sergeeva¹, N.V. Marshutina¹, Kh.R. Maltsagova², T.A. Karmakova¹, I.I. Alentov¹, S.V. Mukhtarulina², T.I. Dezhkina¹, A.G. Rerberg¹, A.D. Kaprin^{3, 4}

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Intervention Radiology — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; Build. 451, 3-ya Parkovaya St., 105425 Moscow, Russia;

³National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

⁴Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Nina Viktorovna Marshutina prognoz.06@mail.ru

Background. Evaluation of a tumor-associated marker SCCA (squamous cell carcinoma antigen) level is used in cervical squamous cell carcinoma (CC) to predict the course of the tumor process, monitor the effectiveness of chemo- and chemoradiotherapy, and for preclinical detection of recurrence in follow-up of patients after the completion of primary treatment. However, publications devoted to the study of the possibility of using SCCA level as an additional criterion for the effectiveness of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy (IACT) are still rare.

Aim. Study of the tumor marker SCCA level in patients with locally advanced squamous CC during neoadjuvant IACT as an additional factor in assessing its effectiveness.

Materials and methods. 53 patients with locally advanced squamous CC IB–IVB stages (T1b–3bN0–1M0–1) were included to the study. The mean age of patients was 45.6 years (25–64 years). All patients underwent superselective neoadjuvant IACT with cisplatin (in combination with intravenous administration of docetaxel or paclitaxel). Serum SCCA levels in CC patients were assessed before the first and after the second course of neoadjuvant IACT compared to the clinical effect of treatment after two courses (RECIST 1.1 criteria).

Results. SCCA level after 2 courses decreased in all patients with initially increased its level, while the proportion of SCCA-positive cases decreased from 71.7 to 26.4 %. When baseline SCCA values were normal, a complete response was achieved more often than with initially elevated levels (26.7 % vs 15.8 %), while distribution by tumor stages was similar in both subgroups. It has been established that if, after 2 courses of neoadjuvant IACT, SCCA levels exceeds 2.1 ng/ml and/or (for patients with initially increased SCCA value) it decreased by less than 60 % from the baseline, probability to achieve complete response after realization of effect of 2 courses of IACT was extremely small. Strong correlation ($R = 0.829$) between initial level of SCCA and degree of its decrease after 2 courses of IACT was discovered in the group of patients with complete response after the second course of IACT. It was getting lower in partial response group ($R = 0.778$) and stabilization group ($R = 0.750$).

Conclusion. Dynamics of SCCA level after 2 courses of IACT in squamous CC patients can be used as additional criterion of the degree of treatment effectiveness.

Keywords: squamous cervical cancer, neoadjuvant intra-arterial chemotherapy, tumor marker SCCA

For citation: Sergeeva N.S., Marshutina N.V., Maltsagova Kh.R. et al. Dynamics of level of the tumor-associated marker SCCA in neoadjuvant superselective intra-arterial chemotherapy in patients with cervical squamous cell carcinoma. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):103–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-103-110

Введение

Серологический опухолеассоциированный маркер SCCA (squamous cell carcinoma antigen) в течение многих лет используется при плоскоклеточном раке шейки матки (РШМ) для прогнозирования течения опухолевого процесса, мониторинга эффективности химио- и химиолучевой терапии, а также для доклинического выявления рецидивов заболевания в мониторинге больных после завершения первичного лечения [1–8]. В последние годы опубликован ряд статей,

в которых исследуют возможность использования SCCA в качестве предиктора эффективности внутривенной неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по исходному уровню маркера и степени его снижения после 1-го курса химиотерапии. Авторы отмечают, что лишь часть больных РШМ IB1–IIIB стадии имеют исходно повышенный ($>2,0–3,5$ нг/мл в зависимости от тест-системы) уровень SCCA [9, 10]. Уже после 1-го курса НАХТ концентрация SCCA снижается у большинства пациенток, однако лишь у части из них

достигает нормального уровня [11–14]. Так, X. Li и соавт. показали, что исходная концентрация SCCA, превышающая 3,5 нг/мл (cut-off), у больных РШМ IB1–IIIB стадии по FIGO является фактором слабого ответа на НАХТ [15]. Р. Chen и соавт. считают, что снижение уровня SCCA после 1-го курса НАХТ на 42 % и более — прогностический фактор чувствительности к химиотерапии (либо полный ответ (ПО), либо частичный ответ (ЧО)) [13]. Т. Li и соавт. установили, что фактором слабого ответа или его отсутствия на внутривенную НАХТ является сочетание уровня SCCA >3,5 нг/мл после 1-го курса терапии и генотипа TT rs2686344 [2]. G. Scambia и соавт. полагают, что сочетание 2 опухолевых маркеров — CA15–3 и SCCA — лучше предсказывает ответ на НАХТ [10]. Таким образом, в целом критерии для использования SCCA для прогнозирования эффективности внутривенной НАХТ пока не разработаны.

В последние годы в клиническую практику был внедрен новый вариант регионарной химиотерапии — суперселективная неoadъювантная внутриартериальная химиотерапия (ВАХТ), которая выполняется больным местно-распространенным РШМ при условии хорошего кровоснабжения опухоли и невозможности выполнения на 1-м этапе хирургического вмешательства [16]. Этот метод заключается в применении суперселективного внутриартериального введения цисплатина в сочетании с внутривенным введением препаратов таксанового ряда (доцетаксел или паклитаксел) в неoadъювантном режиме [16]. Преимуществом неoadъювантной ВАХТ, в ряде работ дополненной селективной артериальной химиоэмболизацией, является создание более высокой концентрации химиопрепарата в органе-мишени и, как следствие, увеличение цитостатического эффекта наряду со снижением токсичности [17, 18].

Работы, посвященные исследованию возможности использования SCCA в качестве дополнительного критерия эффективности ВАХТ, являются пока единичными. Так, X. Bai и соавт. сравнивали динамику уровня SCCA у больных местно-распространенным РШМ в 2 группах: получивших ВАХТ ($n = 34$) и получивших внутривенную НАХТ ($n = 31$) [19]. Уровень SCCA после 1-го курса лечения снижался в обеих группах, но при ВАХТ это снижение было более выраженным [19]. В еще 1 публикации представлено 3 клинических случая ВАХТ больных местно-распространенным РШМ (FIGO IIB–IIIB стадии) и показано, что снижение уровня SCCA происходило параллельно с уменьшением объема опухолевых масс [20]. Таким образом, очевидно, что исследование клинической значимости SCCA при ВАХТ является актуальной задачей.

Целью настоящей работы было исследование уровня SCCA у больных местно-распространенным РШМ при ВАХТ (в сочетании с НАХТ) как возможного фактора оценки ее эффективности.

Материалы и методы

В исследование включено 53 первичных больных плоскоклеточным РШМ IB–IVB стадии (T1b–3bN0–1M0–1): I стадия — у 3 пациенток, II — у 23, III — у 26, IV стадия — у 1 пациентки. Средний возраст больных составлял 45,6 (25–64) года.

Все пациентки проходили регионарную неoadъювантную ВАХТ по оригинальной методике, разработанной в МНИОИ им П.А. Герцена и подробно описанной в работе Л.Г. Серовой и соавт. [16].

Регионарное внутриартериальное введение химиопрепарата включало следующие основные этапы. После катетеризации артерии, определения типа ветвления и расположения маточных артерий выполнялась суперселективная установка катетера с последующим введением химиопрепарата (разведенного в растворе 0,9 % NaCl) с рекомендуемой скоростью (3–4 мл/мин, с каждой стороны по 200 мл раствора химиопрепарата). Процедура завершалась компрессионным гемостазом с последующим наложением давящей асептической повязки. В комбинации с внутриартериальным введением цисплатина (75 мг/м^2) больным РШМ выполнялось внутривенное введение одного из препаратов таксанового ряда (доцетаксел $60\text{--}75 \text{ мг/м}^2$ или паклитаксел $175\text{--}200 \text{ мг/м}^2$), цикл — 21 день.

В соответствии с утвержденным протоколом ответ опухоли на лечение после проведения 2 курсов неoadъювантной ВАХТ оценивали по результатам магнитно-резонансной томографии, а у части пациенток — еще и по данным совмещенной с компьютерной томографией позитронно-эмиссионной томографии органов малого таза. ПО опухоли на лечение был зарегистрирован у 10 (18,9 %) из 53 больных РШМ, у 33 (62,2 %) — ЧО; стабилизация опухолевого процесса отмечена у 10 (18,9 %) пациенток. В зависимости от результатов ВАХТ больным далее продолжали ВАХТ, проводили лучевую терапию или осуществляли оперативное вмешательство.

Уровни SCCA в сыворотке крови пациенток определяли перед 1-м и после 2-го курса ВАХТ с использованием наборов Architect SCC Assay на анализаторе ARCHITECT i1000SR (Abbott Diagnostics, США). Дискриминационный уровень SCCA составил 2,1 нг/мл.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Сравнение уровней SCCA в группах больных перед 1-м и после 2-го курса неoadъювантной ВАХТ проводили с использованием критерия Уилкоксона для парных выборок, отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные уровни SCCA у больных РШМ варьировали в широких пределах — от 0,4 до 109,3 нг/мл (медиана — 3,4 нг/мл). Таким образом, при дискриминационном

уровне SCCA, равном 2,1 нг/мл, доля случаев повышенного до начала лечения уровня маркера составила 71,7 %. После 2-го курса ВАХТ эта доля уменьшилась более чем вдвое — до 26,4 %. Сузились и сдвинулись влево и диапазон значений уровня SCCA (0,4–9,3 нг/мл), и его медиана (1,4 нг/мл) (табл. 1). В подгруппе больных с исходно повышенным уровнем SCCA у всех пациенток после 2-го курса ВАХТ произошло снижение уровня маркера вне зависимости от клинического эффекта, оцененного после 2-го курса лечения. Таким образом, ВАХТ в той или иной мере подавляла пролиферативную активность опухоли у всех больных РШМ.

Далее мы сопоставили исходные уровни SCCA с ответом на 2 курса ВАХТ, разделив больных на 2 подгруппы: с исходно нормальным ($\leq 2,1$ нг/мл) и исходно повышенным ($> 2,1$ нг/мл) уровнем SCCA до начала лечения (табл. 2).

Очевидно, что как ПО и ЧО, так и стабилизация процесса встречались в обеих подгруппах пациенток. В то же время при исходно нормальных значениях уровня маркера ПО достигался несколько чаще (26,7 % против 15,8 %) (см. табл. 2). И этот факт не связан, например, со стадией опухолевого процесса, так как больные с разными стадиями РШМ в равной мере были представлены в обеих подгруппах: с исходно

нормальным и с исходно повышенным уровнем SCCA (табл. 3).

Следовательно, большая частота ПО среди SCCA-негативных опухолей обусловлена их большей чувствительностью к химиотерапии, а не ранней стадией заболевания. Данные, представленные в табл. 2, позволяют сделать еще одно заключение: по исходному уровню SCCA невозможно прогнозировать эффективность 2 курсов ВАХТ.

Далее мы проанализировали динамику уровня SCCA в сопоставлении с клиническим эффектом 2 курсов ВАХТ (табл. 4).

Очевидно, что исходные уровни SCCA в подгруппах пациенток с разным эффектом лечения не различаются, превышая верхнюю границу нормы уровня маркера во всех подгруппах. Это подтверждает сделанное выше заключение о том, что по исходным значениям уровня SCCA невозможно прогнозировать клинический эффект ВАХТ. После 2-го курса ВАХТ произошло достоверное снижение уровня маркера во всех клинических подгруппах — при достижении ПО, ЧО и стабилизации, причем медианы уровня маркера во всех подгруппах оказались ниже дискриминационного уровня (см. табл. 4). Существенно сузились и диапазоны значений уровня маркера как при достижении

Таблица 1. Уровни SCCA у больных раком шейки матки до 1-го и после 2-го курса внутриартериальной химиотерапии ($n = 53$)

Table 1. SCCA levels in cervical cancer patients before the first and after the second courses of intra-arterial chemotherapy ($n = 53$)

Показатель Parameter	До внутриартериальной химиотерапии Before intra-arterial chemotherapy	После 2 курсов внутриартериальной химиотерапии After 2 courses of intra-arterial chemotherapy	<i>p</i>
Уровень SCCA, мин.—макс., нг/мл SCCA level, min—max, ng/mL	0,4–109,3	0,4–9,3	<0,00001
Медиана уровня SCCA, нг/мл Median level of SCCA, ng/mL	3,4 (1,9; 11,4)	1,4 (0,93; 2,1)	
Доля случаев превышения дискриминационного уровня SCCA, % The proportion of cases of exceeding the cut off SCCA, %	71,7	26,4	—

Таблица 2. Сравнение ответа на внутриартериальную химиотерапию у больных раком шейки матки с исходно нормальным и исходно повышенным уровнем SCCA

Table 2. Comparison of intra-arterial chemotherapy clinical effectiveness in cervical cancer patients with initially normal and elevated levels of SCCA

Уровень SCCA, нг/мл SCCA level, ng/mL	Число пациен- ток, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)	Оценка клинически значимого эффекта лечения, <i>n</i> (%) Response rate, <i>n</i> (%)		
		Полный ответ (<i>n</i> = 10) Complete response (<i>n</i> = 10)	Частичный ответ (<i>n</i> = 33) Partial response (<i>n</i> = 10)	Стабилизация (<i>n</i> = 10) Stabilization (<i>n</i> = 10)
$\leq 2,1$	15 (28,3)	4 (26,7)	8 (53,3)	3 (20,0)
$> 2,1$	38 (71,7)	6 (15,8)	25 (65,8)	7 (18,4)

Таблица 3. Распределение по стадиям заболевания пациенток с раком шейки матки с исходно нормальным и исходно повышенным уровнем SCCA
Table 3. Staging of cervical cancer patients with initially normal and elevated levels of SCCA

Исходный уровень SCCA, нг/мл Baseline SCCA level, ng/ml	Число пациенток, n Number of patients, n	Число пациенток по стадиям заболевания, n (%) Number of patients by disease stage, n (%)			
		I (n = 3)	II (n = 23)	III (n = 26)	IV (n = 1)
≤2,1	15	1 (6,7)	7 (46,7)	6 (40,0)	1 (6,7)
>2,1	38	2 (5,3)	16 (42,1)	20 (52,6)	0

Таблица 4. Уровни SCCA у больных раком шейки матки до 1-го и после 2-го курса внутриартериальной химиотерапии при разном ответе на лечение
Table 4. Levels of SCCA in cervical cancer patients before the first and after the second courses of intra-arterial chemotherapy with different clinical effectiveness

Ответ на лечение Response rate	Число па- циентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Уровень SCCA, нг/мл SCCA level, ng/mL				<i>p</i> *
		Исходный Baseline		После 2 курсов внутриа­ ртиальной химиотерапии After 2 courses of intra-arterial chemotherapy		
		Мин.—макс. Min—max	Медиана (Q1; Q3) Median (Q1; Q3)	Мин.—макс. Min—max	Медиана (Q1; Q3) Median (Q1; Q3)	
Полный ответ Complete response	10	0,4—21,0	4,7 (1,5; 8,8)	0,4—2,1	1,1 (0,8; 1,5)	0,0268
Частичный ответ Partial response	33	0,8—109,3	3,3 (2,2; 14,6)	0,7—9,3	1,4 (1,2; 2,7)	<0,000001
Стабилизация Stabilization	10	1,3—45,9	4,1 (2,0; 6,7)	0,6—3,0	1,4 (1,2; 1,9)	0,0077

*Критерий Уилкоксона.

*Wilcoxon test.

ПО и ЧО, так и при диагностировании стабилизации процесса после 2 курсов ВАХТ. Заслуживает внимания тот факт, что в случаях, когда после 2 курсов ВАХТ был достигнут ПО, ни у одной пациентки уровень SCCA после 2-го курса лечения не превышал 2,1 нг/мл, в то время как в подгруппах ЧО и стабилизации такие случаи сохранялись (см. табл. 4).

Учитывая установленный нами факт отсутствия взаимосвязи исходных уровней SCCA с клинической эффективностью 2 курсов ВАХТ, мы дополнительно проанализировали степень снижения уровня SCCA после 2-го курса ВАХТ (для подгруппы с исходно повышенным уровнем SCCA) в сопоставлении с абсолютными значениями уровня SCCA и клинической эффективностью ВАХТ (табл. 5).

Степень снижения уровня SCCA после 2-го курса ВАХТ варьировала в широких диапазонах во всех клинических подгруппах — при ПО, ЧО и стабилизации опухолевого процесса (см. табл. 5). В то же время средний процент снижения уровня SCCA при ПО был выше, чем в случаях ЧО и стабилизации (см. табл. 5), что, возможно, связано с разной химиочувствительностью опухолей в этих группах.

Необходимо отметить, что у всех больных с ПО после 2 курсов ВАХТ степень снижения уровня SCCA превышала 60 %, в то время как в подгруппах ЧО и стабилизации опухолевого процесса в ряде случаев она была ниже 60 % (минимум — 23 %). Кроме того, нами установлена прочная корреляция ($R = 0,829$) между исходным уровнем SCCA и степенью его снижения после 2 курсов ВАХТ в подгруппе ПО на лечение (см. табл. 5), которая несколько убывала в подгруппах ЧО ($R = 0,778$) и стабилизации ($R = 0,750$). Мы полагаем, что если опухоль высокочувствительна к химиотерапии, то чем выше исходный уровень SCCA, тем значительнее будет его снижение до достижения минимума. В то же время, если опухоль менее чувствительна к химиотерапии, процент снижения уровня SCCA слабее связан с исходным уровнем SCCA, так как в опухолях есть клетки, синтезирующие этот маркер, но нечувствительные к химиотерапии, и их доля в разных опухолях разная.

Обсуждение и выводы

Исследованы уровни опухолеассоциированного маркера SCCA до начала и после 2-го курса ВАХТ у 53 больных местно-распространенным РШМ в сопоставлении

Таблица 5. Корреляция исходно повышенного уровня SCCA ($n = 38$) со степенью его снижения после 2-го курса внутриаартериальной химиотерапии при ее разной клинической эффективностиTable 5. Correlation of initially elevated level of SCCA ($n = 38$) with the degree of its decrease after the second course of intra-arterial chemotherapy with its different clinical effectiveness

Ответ на лечение Response rate	Число пациенток, n Number of patients, n	Уровень SCCA до лечения, нг/мл Baseline SCCA level, ng/mL		Степень снижения уровня SCCA, % Degree of SCCA level reduction, %	Средний процент снижения SCCA, % Average percentage of SCCA reduction, %	Коэффициент корреляции исходного уровня SCCA и процента его снижения (R^*) Correlation coefficient of baseline SCCA level and percent reduction (R^*)
		Мин.—макс. Min—max	Медиана (Q1; Q3) Median (Q1; Q3)			
Полный ответ Complete response	6	3,0–21,0	8,3 (6,5; 13,7)	60–96	77,5	0,829
Частичный ответ Partial response	25	2,2–109,3	5,3 (3,1; 20,0)	23–98	65,6	0,778
Стабилизация Stabilization	7	2,2–45,9	5,9 (4,1; 9,8)	36–95	64,7	0,750

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена.*Spearman's rank correlation coefficient.*

с клиническим эффектом лечения, оцененным после 2 курсов ВАХТ по критериям RECIST 1.1 (ПО/ЧО/стабилизация/прогрессирование). Целью работы было выяснить, можно ли использовать уровень SCCA как дополнительный критерий оценки эффективности ВАХТ.

Полный ответ был зарегистрирован у 10 из 53 больных, ЧО — у 33 из 53, стабилизация процесса — у 10 из 53; случаев прогрессирования не установлено. Уровень SCCA после 2 курсов ВАХТ снизился у всех больных с исходно повышенной его концентрацией, при этом доля SCCA-положительных случаев уменьшилась с 71,7 до 26,4 %. При исходно нормальных значениях уровня SCCA ПО достигался чаще, чем при исходно повышенных (26,7 % против 15,8 %), при сходном распределении пациенток по стадиям опухолевого процесса в обеих подгруппах.

Установлено, что если после 2 курсов ВАХТ уровень SCCA превышает 2,1 нг/мл и/или (для случаев с исходно повышенным уровнем маркера) снижается менее чем на 60 % от исходного, вероятность достижения ПО после реализации эффекта 2 курсов ВАХТ крайне мала (по нашим данным, нулевая).

Установлена выраженная корреляция ($R = 0,829$) между исходным уровнем SCCA и степенью его снижения после 2 курсов ВАХТ в группе больных с ПО после 2-го курса ВАХТ. Эта корреляция становилась умеренной при достижении ЧО ($R = 0,778$) или стабилизации ($R = 0,750$).

Таким образом, динамику изменения сывороточного уровня опухолеассоциированного маркера SCCA после 2 курсов ВАХТ можно использовать как дополнительный критерий степени эффективности суперселективной неoadъювантной ВАХТ у больных плоскоклеточным РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Liu Z., Shi H. Prognostic role of squamous cell carcinoma antigen in cervical cancer: a meta-analysis. Dis Markers 2019;2019:6710352. DOI: 10.1155/2019/6710352
- Li T., Huang H., Hu Y. et al. Rs2686344 and serum squamous cell carcinoma antigen could predict clinical efficacy of neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer. Curr Probl Cancer 2021;45(6):100755. DOI: 10.1016/j.cuprob.2021.100755
- Zhang G., Miao L., Wu H. et al. Pretreatment squamous cell carcinoma antigen (SCC-AG) as a predictive factor for the use of consolidation chemotherapy in cervical cancer patients after postoperative extended-field concurrent chemoradiotherapy. Technol Cancer Res Treat 2021;20:1–8. DOI: 10.1177/15330338211044626
- Markovina S., Wang S., Henke L.E. et al. Serum squamous cell carcinoma antigen as an early indicator of response during therapy of cervical cancer. Br J Cancer 2018;118(1):72–8. DOI: 10.1038/bjc.2017.390
- Fu J., Wang W., Wang Y. et al. The role of squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) in outcome prediction after concurrent chemoradiotherapy and treatment decisions for patients with cervical cancer. Radiat Oncol 2019;14(1):146. DOI: 10.1186/s13014-019-1355-4
- Lee S.W., Hong J.H., Yu M. et al. Serum conversion pattern of SCC-Ag levels between pre- and post-chemoradiotherapy predicts recurrence and metastasis in cervical cancer: a multi-institutional analysis. Clin Exp Metastasis 2021;38(5):467–74. DOI: 10.1007/s10585-021-10115-w

7. Сергеева Н.С., Дубовецкая О.Б., Маршутина Н.В. и др. Опухолеассоциированный серологический маркер SCC на этапах лечения и в мониторинге больных раком шейки матки. Российский онкологический журнал 2004;(4):12–4. Sergeeva N.S., Dubovetskaya O.B., Marshutina N.V. et al. Tumor-associated serological marker SCC at the stages of treatment and monitoring of cervical cancer patients. Rossijskiy onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology 2004;(4):12–4. (In Russ.)
8. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Алентов И.И. Серологические опухоль-ассоциированные маркеры в онкогинекологии. В кн.: Онкогинекология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафьяна, И.С. Стилиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 33–48. Sergeeva N.S., Marshutina N.V., Alentov I.I. Serological tumor-associated markers in oncogynecology. In: Oncogynecology: National Guidelines. Ed. by A.D. Kaprin, L.A. Ashrafyan, I.S. Stilidi. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. Pp. 33–48. (In Russ.)
9. Lozza L., Merola M., Fontanelli R. et al. Cancer of the uterine cervix: clinical value of squamous cell carcinoma antigen (SCC) measurements. Anticancer Res 1997;17(1B):525–9.
10. Scambia G., Benedetti Panici P., Foti E. et al. Squamous cell carcinoma antigen: prognostic significance and role in the monitoring of neoadjuvant chemotherapy response in cervical cancer. J Clin Oncol 1994;12(11):2309–16. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.11.2309
11. Kim B.G., Kim J.H., Park S.Y. et al. Relationship between squamous cell carcinoma antigen levels and tumor volumes in patients with cervical carcinomas undergoing neoadjuvant chemotherapy. Gynecol Oncol 1996;63(1):105–13. DOI: 10.1006/gyno.1996.0287
12. Meng X., Chu Y., Pan Y. et al. Preoperative neoadjuvant chemotherapy combined with radical surgery in cervical cancer. J BUON 2020;25(1):125–31.
13. Chen P., Jiao L., Ren F., Wang D.B. Clinical value of serum squamous cell carcinoma antigen levels in predicting chemosensitivity, lymph node metastasis, and prognosis in patients with cervical squamous cell carcinoma. BMC Cancer 2020;20(1):423. DOI: 10.1186/s12885-020-06934-x
14. Chen P., Jiao L., Wang D.B. Squamous cell carcinoma antigen expression in tumor cells is associated with the chemosensitivity and survival of patients with cervical cancer receiving docetaxel-carboplatin-based neoadjuvant chemotherapy. Oncol Lett 2017;13(3):1235–41. DOI: 10.3892/ol.2017.5560
15. Li X., Zhou J., Huang K. et al. The predictive value of serum squamous cell carcinoma antigen in patients with cervical cancer who receive neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery: a single-institute study. PLoS One 2015;10(4):e0122361. DOI: 10.1371/journal.pone.0122361
16. Серова Л.Г., Хмелевский Е.В., Бойко А.В. и др. Вариант комбинированного лечения местно-распространенного рака шейки матки с неoadъювантной регионарной химиотерапией. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2022;11(1):17–22. DOI: 10.17116/onkolog20221101117
17. Серова Л.Г., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. Роль селективной химиоэмболизации маточных артерий в комплексном лечении местно-распространенного рака шейки матки. Doctor.Ru. Гинекология. Эндокринология 2018;2(146):20–5. Babaeva N.A., Antonova I.B., Alešikova O.I. et al. The role of selective uterine artery chemoembolization in combination therapy for locally advanced cervical cancer. Doctor.Ru. Ginekologiya. Endokrinologiya = Doctor.Ru. Gynecology Endocrinology 2018;2(146):20–5. (In Russ.)
18. Tian Z.Z., Li S., Wang Y. et al. Investigation of uterine arterial chemoembolization and uterine arterial infusion chemotherapy for advanced cervical cancer before radical radiotherapy: a long-term follow-up study. Arch Gynecol Obstet 2014;290(1):155–62. DOI: 10.1007/s00404-014-3166-z
19. Bai X., Liu B., Wu Y. et al. Differential expressions of carcinoembryonic antigen and squamous cell carcinoma antigen in patients with advanced cervical cancer undergoing chemotherapy. Am J Transl Res 2021;13(10):11875–82.
20. Fujiwaki R., Maede Y., Ohnishi Y. et al. Prognosis of patients with stage IIb–IVa squamous cell carcinoma of the cervix following intra-arterial neoadjuvant chemotherapy. J Exp Clin Cancer Res 1999;18(2):143–6.

Вклад авторов

Н.С. Сергеева: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация клинико-лабораторных данных, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации;
Н.В. Маршутина: обзор публикаций по теме статьи, обработка лабораторных данных и их анализ, написание текста рукописи, подготовка рукописи для публикации;
Х.Р. Мальцагова: обзор публикаций по теме статьи, сбор клинических данных и их первичный анализ;
Т.А. Кармакова: статистический анализ клинико-лабораторных данных;
И.И. Алентов: обзор публикаций по теме статьи, подготовка рукописи для публикации;
С.В. Мухтарулина: сбор клинических данных и их первичный анализ, научное редактирование текста;
Т.И. Дешкина: анализ клинических данных, оценка эффективности ответа пациенток на лечение;
А.Г. Рерберг: сбор клинических данных;
А.Д. Каприн: идея и разработка дизайна исследования, научное редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Authors' contributions

N.S. Sergeeva: study design development, review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of clinical and laboratory data, approval of the final version of the article before submitting it for publication;
N.V. Marshutina: review of publications on the topic of the article, processing of laboratory data and its analysis, writing the article, preparing the article for publication;
Kh.R. Maltzagova: review of publications on the topic of the article, collection of clinical data and its primary analysis;
T.A. Karmakova: statistical analysis of clinical and laboratory data;
I.I. Alentov: review of publications on the topic of the article, preparing the article for publication;
S.V. Mukhtarulina: collecting of clinical data and their primary analysis, scientific editing of the article;
T.I. Deshkina: analysis of clinical data, evaluation of the effectiveness of the response of patients to treatment;
A.G. Rerberg: collecting of clinical data;
A.D. Kaprin: idea and design of the study, scientific editing of the article, approval of the final version of the article before submitting it for publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.С. Сергеева / N.S. Sergeeva: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>

Н.В. Маршутина / N.V. Marshutina: <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>

Х.Р. Мальцагова / Kh.R. Maltzagova: <https://orcid.org/0000-0002-1308-4130>

Т.А. Кармакова / T.A. Karmakova: <https://orcid.org/0000-0002-8017-5657>

И.И. Алентов / I.I. Alentov: <https://orcid.org/0000-0002-5920-5823>

С.В. Мухтарулина / S.V. Mukhtarulina: <https://orcid.org/0000-0001-7481-9631>

Т.И. Дешкина / T.I. Deshkina: <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>

А.Г. Перберг / A.G. Regberg: <https://orcid.org/0000-0001-8499-2876>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование проводилось в рамках Протокола клинической апробации № 2020-36-49 «Лечение больных нерезектабельным раком шейки матки II–III стадии методом неoadъювантной комбинированной химиотерапии с использованием суперселективного внутриартериального введения препаратов платины» и было одобрено этическим комитетом и экспертной комиссией Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with the rights of patients and the rules of bioethics. The study was conducted within the framework of Clinical Approval Protocol No. 2020-36-49 “Treatment of patients with unresectable stage II–III cervical cancer by neoadjuvant combined chemotherapy using superselective intra-arterial injection of platinum drugs” and was approved by the biomedical ethics committee and the expert commission of the Ministry of Health of Russia. All patients signed informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-111-120



Особенности овариального стероидогенеза и гипертрофия эндометрия на фоне адъювантной терапии тамоксифеном у пациенток в пременопаузе с гормонозависимым раком молочной железы

А.Ю. Горяинова^{1, 2}, А.И. Стукань^{1, 2}, А.И. Трофименко^{2, 3}, А.А. Мещеряков⁴

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

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

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350086 Краснодар, ул. 1 Мая, 167;

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 119435 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

Контакты: Алла Юрьевна Горяинова mashelueva@yandex.ru

Введение. Трудности в профилактике и лечении патологии эндометрия при гормоноположительном раке молочной железы ассоциированы с отсутствием однозначного понимания механизмов воздействия тамоксифена на ткани-мишени и развитием возможной гиперэстрогении.

Цель исследования — изучить влияние овариального стероидогенеза на эндометрий на фоне адъювантной терапии тамоксифеном у пациенток в пременопаузе с гормонозависимым раком молочной железы.

Материалы и методы. Все пациентки при включении в исследование имели сохранную менструальную функцию и получали адъювантную терапию тамоксифеном. Первую группу составили 42 пациентки без проведенной химиотерапии, 2-ю — 41 пациентка с проведенной химиотерапией. В зависимости от сохранности менструальной функции каждую группу делили на 2 подгруппы. В контрольные точки (3, 6 и 9 мес от начала терапии тамоксифеном) пациенткам выполняли трансвагинальное ультразвуковое исследование с измерением толщины эндометрия, а также определяли содержание фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола в периферической крови. При сохранении менструаций взятие образцов крови и измерение толщины эндометрия выполняли на 5–8-й дни менструального цикла.

Результаты. В подгруппах 1А и 2С у пациенток с сохранной менструальной функцией отмечается тенденция к более высоким значениям уровня эстрадиола и толщины эндометрия по сравнению с подгруппами 1В и 2D пациенток с аменореей. На этом фоне обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в содержании фолликулостимулирующего гормона у пациенток, получающих тамоксифен, с сохраненным менструальным циклом (1А и 2С) и аменореей (1В и 2D). Внутригрупповой анализ динамики уровня фолликулостимулирующего гормона у пациенток с аменореей без перенесенной химиотерапии в подгруппе 1С показывает его повышение на 162 % без статистически значимых изменений толщины эндометрия и концентрации эстрадиола. Вызывает настороженность статистически значимое увеличение толщины эндометрия на 25 % и доли пациенток с нарастающей толщиной стенки эндометрия, составившей 63,3 %, в подгруппе 2D у пациенток, получающих тамоксифен, с аменореей и перенесенным ранее химиотерапевтическим лечением.

Выводы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможном аддитивном влиянии таких факторов, как сохранная менструальная функция до лечения гормоноположительного рака молочной железы, проведение химиотерапии и развитие аменореи на прогрессирующий рост толщины эндометрия при применении тамоксифена у пациенток в пременопаузе.

Ключевые слова: гормоноположительный рак молочной железы, тамоксифен, овариальный стероидогенез, гипертрофия эндометрия

Для цитирования: Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Трофименко А.И., Мещеряков А.А. Особенности овариального стероидогенеза и гипертрофия эндометрия на фоне адъювантной терапии тамоксифеном у пациенток в пременопаузе

с гормонозависимым раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):111–20.
DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-111-120

Features of ovarian steroidogenesis and endometrial hypertrophy during adjuvant therapy with tamoxifen in premenopausal patients with hormone-dependent breast cancer

A. Yu. Goryainova^{1, 2}, A. I. Stukan^{1, 2}, A. I. Trofimenko^{2, 3}, A. A. Meshcheryakov⁴

¹Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

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

³Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; 167 1 Maya St., Krasnodar 350086, Russia;

⁴Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1a Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Contacts: Alla Yurievna Goryainova mashelueva@yandex.ru

Background. Difficulties in the prevention and treatment of endometrial pathology in hormone-positive breast cancer are associated with the lack of an unambiguous understanding of the mechanisms of the effect of tamoxifen on target tissues and the development of possible hyperestrogenism.

Aim. To study the effect of ovarian steroidogenesis on the endometrium during adjuvant therapy with tamoxifen in premenopausal patients with hormone-dependent breast cancer.

Materials and methods. All patients at inclusion in the study had intact menstrual function and received adjuvant therapy with tamoxifen. Group 1 included 42 patients without chemotherapy, group 2 included 41 patients with chemotherapy. Depending on the safety of the menstrual function, each group was divided into 2 subgroups. At the control points (3, 6 and 9 months from the start of tamoxifen therapy) patients underwent transvaginal ultrasound with measurement of endometrial thickness, and also determined the content of follicle-stimulating hormone and estradiol in peripheral blood. When menstruation persisted, blood sampling and measurement of endometrial thickness were performed on days 5–8 of the menstrual cycle.

Results. In subgroups 1A and 2C, patients with preserved menstrual function showed a trend towards higher values of estradiol levels and endometrial thickness, compared with subgroups 1B and 2D of patients with amenorrhea. Against this background, the absence of statistically significant intergroup differences in the content of follicle-stimulating hormone in patients receiving tamoxifen with a preserved menstrual cycle (1A and 2C) and amenorrhea (1B and 2D) attracts attention. An intragroup analysis of follicle-stimulating hormone dynamics in patients with amenorrhea without chemotherapy in subgroup 1C shows an increase in its content by 162 %, without statistically significant changes in endometrial thickness and estradiol concentration. The statistically significant increase in endometrial thickness by 25 % and the proportion of patients with increasing endometrial wall thickness in 63.3 % in the 2D subgroup in patients receiving tamoxifen, with amenorrhea and previous chemotherapy treatment are cause for concern.

Conclusion. The results of the study indicate a possible additive effect of such factors as intact menstrual function before the start of treatment for hormone-positive breast cancer, chemotherapy, and the development of amenorrhea on the progressive increase in endometrial thickness when using tamoxifen in premenopausal patients.

Keywords: hormone-positive breast cancer, tamoxifen, ovarian steroidogenesis, endometrial hypertrophy

For citation: Goryainova A.Yu., Stukan A.I., Trofimenko A.I., Meshcheryakov A.A. Features of ovarian steroidogenesis and endometrial hypertrophy during adjuvant therapy with tamoxifen in premenopausal patients with hormone-dependent breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):111–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-111-120

Введение

Несмотря на появление большого количества новых гормонотерапевтических опций, тамоксифен является одним из наиболее часто назначаемых препаратов при гормоноположительном раке молочной железы (РМЖ) [1]. Прием тамоксифена в течение 5 лет более чем на треть снижает риск рецидива и смертность при РМЖ [1–3].

С другой стороны, широко обсуждается связь длительного применения тамоксифена с развитием

гиперэстрогении, доброкачественных и злокачественных опухолей женской половой системы [4, 5]. По данным литературы, длительное применение тамоксифена увеличивает риск развития рака эндометрия (РЭ) в 2–7 раз [6, 7].

Отсутствие однозначного понимания механизмов воздействия тамоксифена на ткани-мишени и формирования эффектов возможной гиперэстрогении ассоциировано с трудностями в профилактике и лечении патологии эндометрия при гормоноположительном

РМЖ, что объясняет закономерный интерес к углубленному изучению данной проблемы.

Цель исследования — изучить особенности овариального стероидогенеза и гипертрофии эндометрия на фоне адъювантной терапии тамоксифеном у пациенток в менопаузе с гормонозависимым РМЖ.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края с января 2020 г. по декабрь 2021 г.

Критерии включения: женщины в возрасте от 42 до 53 лет с гормонозависимым РМЖ I–III стадий [8]; регулярный менструальный цикл на момент начала лечения РМЖ; назначение адъювантной терапии тамоксифеном [8]; подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения и невключения: неявка на плановый осмотр в контрольные точки исследования; отмена тамоксифена; злокачественные опухоли женской репродуктивной системы в анамнезе; отказ от участия в исследовании на любом из его этапов.

В соответствии с критериями отбора в исследование включено 83 пациентки. Ведение пациенток осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества онкомаммологов (РООМ) за 2018 г. по диагностике и лечению РМЖ [8].

После завершения хирургического, комбинированного или комплексного лечения все пациентки получали адъювантную гормонотерапию тамоксифеном 20 мг/сут перорально в ежедневном режиме [8]. С учетом показаний к терапии и сохранности менструальной функции набирали пациенток с перенесенным химиотерапевтическим лечением (группа 2) и без него (группа 1), в каждой из групп выделяли подгруппы пациенток с наличием (А и В) и отсутствием (С и D) менструальной функции.

В контрольные точки (3, 6 и 9 мес от начала терапии тамоксифеном) выполняли трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с измерением толщины эндометрия, а также определяли содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола в периферической крови. При сохранении менструальной функции взятие образцов крови и трансвагинальное ультразвуковое исследование выполняли на 5–8-й дни менструального цикла, в случае развития аменореи забор крови и обследование проводили в плановом порядке.

Определение уровней эстрадиола и ФСГ проводили реагентами наборов ARCHITECT FSH и ARCHITECT Estradiol (Abbott Laboratories, США) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (CMIA) на иммунохимическом анализаторе ABBOTT Architect i2000SR (Abbott Laboratories, США).

Трансвагинальное ультразвуковое исследование проводили на ультразвуковом аппарате Toshiba Aplio 500B (Canon Toshiba, Япония) датчиком на 2–10 МГц.

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США) и GraphPadPrism 9 (GraphPad Software, США). Проверка данных на соответствие нормальному закону распределения проводилась с использованием критериев Шапиро–Уилка и Д’Агостино–Пирсона. Описание полученных результатов проводили с использованием медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1–Q3), в случае приближения распределения к нормальному закону применяли среднее и стандартное отклонение. Категориальные и бинарные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Динамику изучаемых показателей выражали в виде процентного изменения, различия между группами — в виде процентной разницы. Для анализа таблиц сопряженности использовали критерий согласия Пирсона с поправкой на правдоподобие. Для анализа взаимосвязи между предикторами и исходами использовали смешанные логистические регрессионные модели для бинарных исходов. При парных сравнениях независимых групп использовали двусторонний критерий Манна–Уитни (MW-test). При сравнении 3 и более независимых групп и отклонения распределения данных от нормального закона применяли критерий Краскела–Уоллиса, а в случае зависимых групп использовали критерий Фридмана. Последующее определение межгрупповых различий при парном сравнении групп проводили с помощью post-hoc-теста Данна. В качестве уровня статистической значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу, применяли $p < 0,05$.

Результаты

Группы включенных в исследование пациенток с гормонозависимым РМЖ сопоставимы по численности, возрастному составу, индексу массы тела, а также по числу случаев аменореи, развившейся в ходе лечения тамоксифеном (табл. 1). Тем не менее в группе 2 среди получавших химиотерапевтическое лечение пациенток доля женщин с развившейся аменореей составила 73,2 % против 57,1 % в группе 1, хотя выявленные различия все же не были статистически значимыми (см. табл. 1).

В группе 2 против группы 1 обращает на себя внимание практически 2-кратное статистически значимое преобладание доли пациенток с непрерывно увеличивающейся толщиной эндометрия за период исследования, наиболее выраженной данная тенденция является в подгруппе 2D — у пациенток с аменореей и перенесенным химиотерапевтическим лечением (см. табл. 1).

С целью характеристики особенностей овариального стероидогенеза у пациенток с гормонозависимым

Таблица 1. Характеристика пациенток с гормонозависимым раком молочной железы

Table 1. Characteristics of patients with hormone-dependent breast cancer

Показатель Parameter	Группа 1 (без химиотерапии), <i>n</i> = 42 Group 1 (without chemotherapy), <i>n</i> = 42		Группа 2 (с химиотерапией), <i>n</i> = 41 Group 2 (with chemotherapy), <i>n</i> = 41		KW-test, post-hoc- тест Данна KW-test, Dunn's post- hoc test
	A, <i>n</i> = 18	C, <i>n</i> = 24	B, <i>n</i> = 11	D, <i>n</i> = 30	
	$\chi^2 = 2,362; p = 0,125$				
Возраст, лет Age, years old	46,0 ± 4,14		44,3 ± 4,31		KW = 3,27 <i>p</i> = 0,3515
	MU-test = 675, <i>p</i> = 0,0892				
	45,9 ± 2,18	46,1 ± 5,19	44,1 ± 3,14	44,4 ± 4,71	
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	25,3 ± 3,95		26,7 ± 4,91		KW = 2,02 <i>p</i> = 0,5683
	MU-test = 710, <i>p</i> = 0,1706				
	25,2 ± 4,13	25,3 ± 3,90	27,0 ± 5,53	26,5 ± 4,76	
ТЭ рост, <i>n</i> (%) TE growth, <i>n</i> (%)	12 (28,6)		23 (56,1)		$\chi^2 = 6,536$ <i>p</i> = 0,011
	4 (22,2)	8 (33,3)	4 (36,4)	19 (63,3)	1C vs 2D $\chi^2 = 4,878$ <i>p</i> = 0,028

Примечание. ТЭ рост — число пациенток с непрерывно увеличивающейся толщиной эндометрия за период с 3-го по 9-й месяц исследования; KW-test — критерий Краскела–Уоллиса; MU-test — критерий Манна–Уитни.

Note. TE growth — the number of patients with continuously increasing endometrial thickness from 3 to 9 months of the study; KW-test — Kruskal–Wallis test; MU-test — Mann–Whitney test.

Таблица 2. Характеристика толщины эндометрия, концентраций эстрогенов и фолликулостимулирующего гормона у пациенток с раком молочной железы спустя 3 мес от начала лечения тамоксифеном

Table 2. Characteristics of endometrial thickness, estrogen and follicle-stimulating hormone concentrations in patients with breast cancer 3 months after the start of tamoxifen treatment

Показатель Parameter	Группа 1 (без химиотерапии), $n = 42$ Group 1 (without chemotherapy), $n = 42$		Группа 2 (с химиотерапией), $n = 41$ Group 2 (with chemotherapy), $n = 41$		KW-test, post-hoc-тест Данна KW-test, Dunn's post-hoc test
	A, $n = 18$	C, $n = 24$	B, $n = 11$	D, $n = 30$	
ТЭ, мм TE, mm	6,9 (4,6–11,0)		5,0 (3,3–7,0)		KW = 12,6 $p = 0,0055$ $p_{1a-1c} = 0,1823$ $p_{1a-2b} > 0,9999$ $p_{1a-2d} = 0,0047$ $p_{1c-2b} > 0,9999$ $p_{1c-2d} > 0,9999$ $p_{2b-2d} = 0,2284$
	MU-test = 651,5; $p = 0,0561$				
	9,1 (6,0–13,0)	5,8 (3,9–8,8)	6,8 (4,0–15,4)	4,8 (3,0–6,3)	
ЭС, пг/мл ES, pg/ml	94,5 (10,0–321,0)		16,8 (8,9–105,9)		KW = 20,0 $p = 0,0002$ $p_{1a-1c} = 0,3357$ $p_{1a-2b} > 0,9999$ $p_{1a-2d} = 0,0019$ $p_{1c-2b} = 0,1661$ $p_{1c-2d} = 0,4804$ $p_{2b-2d} = 0,0017$
	MU-test = 665,5; $p = 0,0752$				
	149,5 (57,2–457)	30,3 (6,3–223,3)	302,0 (42,5–510,7)	10,2 (5,0–23,9)	
ФСГ, мМЕд/мл FSH, mIU/ml	8,9 (3,4–21,2)		15,0 (2,9–34,9)		KW = 7,68 $p = 0,0530$
	14,5 (7,4–29,1)	5,8 (1,8–20,3)	23,3 (6,7–36,9)	5,7 (2,2–26,7)	

Примечание. ТЭ — толщина эндометрия; ЭС — эстрадиол; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; KW-test — критерий Краскела–Уоллиса; MU-test — критерий Манна–Уитни.

Note. TE — thickness of the endometrium; ES — estradiol; FSH — follicle-stimulating hormone; KW-test — Kruskal–Wallis test; MU-test — Mann–Whitney test.

Таблица 3. Характеристика толщины эндометрия, концентраций эстрогенов и фолликулостимулирующего гормона у пациенток с раком молочной железы спустя 6 мес от начала лечения тамоксифеном

Table 3. Characteristics of endometrial thickness, estrogen and follicle-stimulating hormone concentrations in patients with breast cancer 6 months after the start of tamoxifen treatment

Показатель Parameter	Группа 1 (без химиотерапии), <i>n</i> = 42 Group 1 (without chemotherapy), <i>n</i> = 42		Группа 2 (с химиотерапией), <i>n</i> = 41 Group 2 (with chemotherapy), <i>n</i> = 41		KW-test, post-hoc-тест Данна KW-test, Dunn's post-hoc test
	A, <i>n</i> = 18	C, <i>n</i> = 24	B, <i>n</i> = 11	D, <i>n</i> = 30	
ТЭ, мм TE, mm	8,6 (5,5–11,8)		5,6 (4,0–8,9)		KW = 16,8 <i>p</i> = 0,0008 <i>p</i> _{1a-1c} = 0,0437 <i>p</i> _{1a-2b} >0,9999 <i>p</i> _{1a-2d} = 0,0004 <i>p</i> _{1c-2b} >0,9999 <i>p</i> _{1c-2d} >0,9999 <i>p</i> _{2b-2d} = 0,2984
	MU-test = 598,0; <i>p</i> = 0,0160				
	10,9 (8,3–12,0)	6,6 (4,3–10,0)	7,3 (5,4–14,0)	5,3 (3,6–7,8)	
ЭС, пг/мл ES, pg/ml	49,7 (12,0–318,9)		15,2 (7,9–179,9)		KW = 24,4 <i>p</i> <0,0001 <i>p</i> _{1a-1c} = 0,0063 <i>p</i> _{1a-2b} >0,9999 <i>p</i> _{1a-2d} = 0,0003 <i>p</i> _{1c-2b} = 0,0284 <i>p</i> _{1c-2d} >0,9999 <i>p</i> _{2b-2d} = 0,0035
	MU-test = 712,5; <i>p</i> = 0,1778				
	250,8 (73,0–568,9)	12,7 (9,9–51,4)	179,9 (69,8–725,0)	12,6 (6,2–24,4)	
ФСГ, мМЕд/мл FSH, mIU/ml	12,5 (3,2–21,3)		10,6 (3,2–21,6)		KW = 5,29 <i>p</i> = 0,1518
	14,9 (8,5–21,3)	6,6 (2,0–22,2)	14,1 (10,6–21,1)	7,1 (3,1–27,2)	

Примечание. ТЭ – толщина эндометрия; ЭС – эстрадиол; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; KW-test – критерий Краскела–Уоллиса; MU-test – критерий Манна–Уитни.

Note. TE – thickness of the endometrium; ES – estradiol; FSH – follicle-stimulating hormone; KW-test – Kruskal–Wallis test; MU-test – Mann–Whitney test.

РМЖ весьма полезным представляется анализ межгрупповых различий в концентрациях ФСГ и эстрадиола по контрольным точкам исследования спустя 3, 6 и 9 мес от начала применения тамоксифена, а также сопоставление выявленных особенностей с толщиной эндометрия (табл. 2–4).

Показательно, что ни по одной из контрольных точек не выявлено статистически значимых межгрупповых различий в содержании ФСГ (табл. 2–4). Тем не менее по каждой из них с помощью критерия Краскела–Уоллиса выявлена статистически значимая тенденция к более высоким значениям толщины эндометрия и концентрации эстрадиола по подгруппам пациенток с сохранной менструальной функцией (табл. 2–4).

Обращает на себя внимание, что по результатам post-hoc-теста Данна различия по толщине эндометрия и концентрации эстрадиола между подгруппами пациенток с сохранной менструальной функцией 1A vs 2B, а также между подгруппами пациенток с аменореей 1C vs 2D не имели статистической значимости (см. табл. 2–4).

Показательно, что при проведении внутригруппового анализа в динамике с помощью критерия Фридмана рост содержания ФСГ на 162 % отмечен только у пациенток с аменореей без перенесенной химиотера-

пии в подгруппе 1C, при этом по ней не выявлено статистически значимых изменений ни по динамике толщины эндометрия, ни по динамике концентрации эстрадиола (см. табл. 2–4). Внутригрупповой анализ по другим подгруппам статистически значимых различий в содержании ФСГ не выявил (см. табл. 2–4).

В то же время при проведении внутригруппового анализа в динамике с помощью критерия Фридмана по подгруппе 2D у пациенток с аменореей и перенесенным химиотерапевтическим лечением показал статистически значимый прирост толщины эндометрия на 25 % (см. табл. 2–4).

Вполне закономерным является вопрос, в какой степени у пациенток с гормонозависимым РМЖ на фоне применения тамоксифена уровни эстрадиола, ФСГ и толщина эндометрия определяются эффектом перенесенного химиотерапевтического лечения и наличием аменореи.

В ходе логистического регрессионного анализа по бинарной переменной наличия/отсутствия химиотерапии показана статистическая значимость только в отношении умеренного вклада коэффициента регрессии предиктивной переменной эстрадиола; несмотря на однонаправленные изменения коэффициента регрессии толщины эндометрия в отношении него,

Таблица 4. Характеристика толщины эндометрия, концентраций эстрогенов и фолликулостимулирующего гормона у пациенток с раком молочной железы спустя 9 мес от начала лечения тамоксифеном

Table 4. Characteristics of endometrial thickness, estrogen and follicle-stimulating hormone concentrations in patients with breast cancer 9 months after the start of tamoxifen treatment

Показатель Parameter	Группа 1 (без химиотерапии), <i>n</i> = 42 Group 1 (without chemotherapy), <i>n</i> = 42		Группа 2 (с химиотерапией), <i>n</i> = 41 Group 2 (with chemotherapy), <i>n</i> = 41		KW-test, post-hoc- тест Данна KW-test, Dunn's post-hoc test
	A, <i>n</i> = 18	C, <i>n</i> = 24	B, <i>n</i> = 11	D, <i>n</i> = 30	
ТЭ, мм TE, mm	8,0 (5,0–13,0)		6,0 (4,0–8,0)		KW = 14,2 <i>p</i> = 0,0026 <i>p</i> _{1a-1c} = 0,0082 <i>p</i> _{1a-2b} = 0,1222 <i>p</i> _{1a-2d} = 0,0029 <i>p</i> _{1c-2b} > 0,9999 <i>p</i> _{1c-2d} > 0,9999 <i>p</i> _{2b-2d} > 0,9999
	MU-test = 647,0; <i>p</i> = 0,0510				
	11,8 (8,0–15,0)	5,8 (4,6–8,4)	6,0 (4,0–12,0)	6,0 (4,0–8,0)	
F-test, post-hoc-тест Данна F-test, Dunn's post-hoc test	F = 4,78 <i>p</i> = 0,0917	F = 0,65 <i>p</i> = 0,7216	F = 2,05 <i>p</i> = 0,3770	F = 6,05 <i>p</i> = 0,0485 <i>p</i> _{3–6} = 0,2427 <i>p</i> _{3–9} = 0,0403	
ЭС, пг/мл ES, pg/ml	64,9 (12,1–376,2)		13,0 (7,6–156,6)		KW = 28,9 <i>p</i> < 0,0001 <i>p</i> _{1a-1c} = 0,0013 <i>p</i> _{1a-2b} > 0,9999 <i>p</i> _{1a-2d} < 0,0001 <i>p</i> _{1c-2b} = 0,2763 <i>p</i> _{1c-2d} > 0,9999 <i>p</i> _{2b-2d} = 0,0154
	MU-test = 588,0; <i>p</i> = 0,0124				
	314,3 (68,2–402)	13,8 (9,4–50,9)	197,0 (60,5–222,2)	11,9 (6,7–17,3)	
F-test	F = 3,44 <i>p</i> = 0,1787	F = 0,68 <i>p</i> = 0,7113	F = 3,82 <i>p</i> = 0,1632	F = 0,33 <i>p</i> = 0,8477	
ФСГ, мМЕд/мл FSH, mIU/ml	14,7 (3,9–19,2)		9,5 (3,0–29,1)		KW = 6,78 <i>p</i> = 0,0794
	15,2 (8,3–18,7)	14,7 (2,2–29,7)	28,6 (9,5–34,0)	4,3 (2,8–21,2)	
F-test, post-hoc-тест Данна F-test, Dunn's post-hoc test	F = 3,29 <i>p</i> = 0,1925	F = 12,1 <i>p</i> = 0,0024 <i>p</i> _{3–6} = 0,6246 <i>p</i> _{3–9} = 0,0418	F = 0,18 <i>p</i> = 0,9761	F = 2,47 <i>p</i> = 0,2913	

Примечание. ТЭ – толщина эндометрия; ЭС – эстрадиол; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; KW-test – критерий Краскела–Уоллиса; MU-test – критерий Манна–Уитни; F-test – критерий Фридмана.

Note. TE – thickness of the endometrium; ES – estradiol; FSH – follicle-stimulating hormone; KW-test – Kruskal–Wallis test; MU-test – Mann–Whitney test; F-test – Friedman criterion.

тест отношения правдоподобия не показал статистической значимости (табл. 5).

Полученные данные находят свое подтверждение в результатах межгрупповых сравнений в виде заметной тенденции к большей плазменной концентрации эстрадиола и толщины эндометрия у пациенток, не получавших ранее химиотерапевтическое лечение (см. табл. 2–4).

Проведение логистического регрессионного анализа по бинарной переменной наличия/отсутствия аменореи у пациенток, получающих адъювантную терапию тамоксифеном, показало статистическую значимость в отношении выраженного вклада отрицательного коэффициента регрессии предиктивных переменных уровня эстрадиола и толщины эндометрия (табл. 6).

Полученные данные находят свое подтверждение в результатах межгрупповых сравнений в виде заметной тенденции к меньшим значениям плазменной

концентрации эстрадиола и толщины эндометрия по подгруппам пациенток с аменореей (см. табл. 2–4).

Обсуждение

Представляется логичным наличие взаимосвязи толщины эндометрия с ростом концентрации эстрадиола. Гиперэстрогения считается одним из основных факторов риска развития гиперплазии и РЭ [9, 10].

Действительно, полученные в ходе исследования результаты в целом не противоречат данной концепции, в подгруппах 1А и 2С у пациенток с сохранной менструальной функцией отмечается тенденция к более высоким значениям уровня эстрадиола и толщины эндометрия по сравнению с подгруппами 1В и 2Д пациенток с аменореей.

На этом фоне обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в содержании ФСГ у пациенток, получающих тамоксифен, с сохранным менструальным циклом

Таблица 5. Логистический регрессионный анализ зависимости толщины эндометрия, концентраций эстрогенов и фолликулостимулирующего гормона у пациенток с раком молочной железы от бинарной переменной наличия/отсутствия химиотерапии

Table 5. Logistic regression analysis of the dependence of endometrial thickness, estrogen and follicle-stimulating hormone concentrations in patients with breast cancer on the binary variable of the presence/absence of chemotherapy

КТ CP	Показатель Parameter	β	SE	G	p	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI
3 мес 3 months	ТЭ TE	0,54	0,42	2,23	0,1350	1,721	0,74–4,07
	ЭС ES	0,28	0,26	4,35	0,0369	1,332	0,79–2,26
	ФСГ FSH	–0,34	0,31	2,413	0,1204	0,708	0,37–1,31
6 мес 6 months	ТЭ TE	0,82	0,50	3,47	0,0625	2,277	0,86–6,32
	ЭС ES	0,19	0,26	2,06	0,1504	1,217	0,73–2,05
	ФСГ FSH	–0,10	0,32	0,186	0,6660	0,902	0,47–1,70
9 мес 9 months	ТЭ TE	0,59	0,44	2,41	0,1204	1,814	0,76–4,49
	ЭС ES	0,38	0,27	6,61	0,0101	1,467	0,86–2,54
	ФСГ FSH	0,14	0,27	1,015	0,3137	1,151	0,68–2,08

Примечание. КТ – контрольная точка; ТЭ – толщина эндометрия; ЭС – эстрадиол; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; β – коэффициент регрессии, весовое значение предикторной переменной; SE – стандартная ошибка среднего коэффициента регрессии предикторной переменной; ОШ – отношение шансов; G – тест отношения правдоподобия; при $p < 0,05$ отклоняли нулевую гипотезу, заключающуюся в том, что ОШ = 1; 95 % ДИ – доверительный интервал для ОШ.

Note. CP – control point; TE – thickness of the endometrium; ES – estradiol; FSH – follicle-stimulating hormone; β – the regression coefficient, the weight value of the predictor variable; SE – the standard error of the mean regression coefficient of the predictor variable; OR – odds ratio; G – the likelihood ratio test; at $p < 0.05$, we rejected the null hypothesis that OR = 1; 95 % CI – confidence interval for OR.

(1A и 2C) и аменореей (1B и 2D), в связи с чем становится понятно, что уровень эстрадиола в обоих случаях имеет слабую связь с уровнем ФСГ. Данное предположение подтверждается также результатами регрессионного анализа. Согласно данным литературы, прием тамоксифена у части пациенток с гормоноположительным РМЖ действительно способен вызвать синдром гиперстимуляции яичников и повышение продукции эстрадиола [1, 4]; таким образом, тамоксифен является фактором, способствующим росту концентрации эстрадиола как в случае аменореи, так и при сохранной менструальной функции.

Интересны результаты внутригруппового анализа уровня ФСГ у пациенток с аменореей без перенесенной химиотерапии в подгруппе 1C, показывающие в динамике его повышение на 162 % без статистически значимых изменений со стороны толщины эндометрия и концентрации эстрадиола. Полученные данные могут отражать попытку гонадной оси к восстановлению центральной регуляции овариальной функции, при

этом признаки классического длительного ановуляторного цикла с гиперэстрогенией не наблюдаются. Отсутствие схожей тенденции у пациенток с аменореей, получающих тамоксифен, в подгруппе 2D может указывать на то, что центральная регуляция овариального стероидогенеза у них не восстанавливается по причине перенесенного ранее химиотерапевтического лечения.

Рассматриваются различные механизмы развития гиперэстрогении у принимающих тамоксифен пациенток с гормоноположительным РМЖ, но митогенное влияние эстрогенов на органы женской репродуктивной системы, в частности на эндометрий, на сегодняшний день не вызывает сомнений [9].

По данным литературы, эстрогеноподобные эффекты тамоксифена, индуцирующие пролиферацию эндометрия в сочетании с нарушением апоптоза, обусловлены стимуляцией рецепторов эстрогенов бета [1, 7, 9].

Хотя активация рецепторов эстрогенов запускает пролиферацию как здоровых, так и опухолевых клеток

Таблица 6. Логистический регрессионный анализ зависимости толщины эндометрия, концентраций эстрогенов и фолликулостимулирующего гормона у пациенток с раком молочной железы от бинарной переменной менструальной функции

Table 6. Logistic regression analysis of the dependence of endometrial thickness, estrogen and follicle-stimulating hormone concentrations in patients with breast cancer on a binary variable of menstrual function

КТ CP	Показатель Parameter	β	SE	G	p	ОШ OR	95 % ДИ 95 % CI
3 мес 3 months	ТЭ TE	-1,95	0,50	10,93	0,0009	0,142	0,05–0,36
	ЭС ES	-1,18	0,30	11,38	0,0007	0,306	0,16–0,54
	ФСГ FSH	-0,84	0,33	0,883	0,3473	0,434	0,22–0,81
6 мес 6 months	ТЭ TE	-2,42	0,61	12,95	0,0003	0,088	0,02–0,27
	ЭС ES	-1,11	0,29	9,82	0,0017	0,329	0,17–0,57
	ФСГ FSH	-0,84	0,34	0,786	0,3754	0,432	0,22–0,83
9 мес 9 months	ТЭ TE	-1,88	0,52	8,82	0,0030	0,152	0,05–0,40
	ЭС ES	-1,16	0,30	11,04	0,0009	0,310	0,16–0,55
	ФСГ FSH	-0,60	0,23	0,836	0,3604	0,550	0,34–0,89

Примечание. КТ – контрольная точка; ТЭ – толщина эндометрия; ЭС – эстрадиол; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; β – коэффициент регрессии, весовое значение предикторной переменной; SE – стандартная ошибка среднего коэффициента регрессии предикторной переменной; ОШ – отношение шансов; G – тест отношения правдоподобия; при $p < 0,05$ отклоняли нулевую гипотезу, заключающуюся в том, что ОШ = 1; 95 % ДИ – доверительный интервал для ОШ.

Note. CP – control point; TE – thickness of the endometrium; ES – estradiol; FSH – follicle-stimulating hormone; β – the regression coefficient, the weight value of the predictor variable; SE – the standard error of the mean regression coefficient of the predictor variable; OR – odds ratio; G – the likelihood ratio test; at $p < 0.05$, we rejected the null hypothesis that OR = 1; 95 % CI – confidence interval for OR.

молочной железы и эндометрия, результирующие изменения экспрессии генов в этих типах клеток различны, так как только 15–30 % сайтов связывания эстрогеновых рецепторов являются общими для клеток РМЖ и РЭ [11, 12].

Известно, что в клетках РМЖ тамоксифен действует в основном как антагонист, связываясь с тем же доменом, что и эстрадиол. Напротив, в опухолевых клетках эндометрия тамоксифен обладает эстрогенными свойствами и действует как частичный агонист [13, 14].

Тем не менее общей является идея неоспоримой роли эстрогенов в активации канцерогенеза как в ткани молочной железы, так и в ткани эндометрия.

На фоне приема тамоксифена как у части больных РМЖ, так и у части здоровых женщин репродуктивного возраста происходит увеличение продукции эстрадиола яичниками [15], хотя считается, что наименьший риск развития РЭ имеют женщины в менопаузе [16].

Риск развития РЭ зависит от возраста и менопаузального статуса пациенток (возрастает в группе

женщин старше 50 лет), толщины эндометрия по данным ультразвукового исследования, а также длительности терапии тамоксифеном [1]. Увеличение длительности терапии тамоксифеном более 5 лет приводит к повышению риска развития РЭ более чем в 2 раза – с 1,5 до 3,2 % [17].

С учетом этих данных вызывает настороженность статистически значимое увеличение толщины эндометрия на 25 % и доли пациенток с нарастающей толщиной стенки эндометрия, составляющей 63,3 %, по подгруппе 2D у пациенток, получающих тамоксифен, с аменореей и перенесенным ранее химиотерапевтическим лечением.

Полученные данные косвенно свидетельствуют о возможном аддитивном влиянии таких факторов, как сохранная менструальная функция на момент начала лечения гормоноположительного РМЖ, проведение химиотерапии и развитие аменореи на прогрессирующее утолщение эндометрия при применении тамоксифена.

По данным литературы, эффекты тамоксифена на эндометрий, опосредованные рецепторами эстрогенов бета, являются одним из ключевых этапов реализации процесса пролиферации. Судя по всему, этот механизм не является единственным, потому как не может объяснить весь процесс формирования гипертрофии эндометрия.

Выводы

Гипертрофия эндометрия у больных, получающих тамоксифен по поводу гормонозависимого РМЖ, —

результат многофакторного влияния. У части больных встречается индукция овариального стероидогенеза тамоксифеном, приводящая к гипертрофии эндометрия.

Проведенное исследование свидетельствует о возможном аддитивном влиянии сохраненной менструальной функции на момент начала лечения гормоноположительного РМЖ, химиотерапии и развития аменореи на прогрессирующий рост толщины эндометрия при применении тамоксифена у пациенток в пременопаузе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Протасова А.Э., Солнцева И.А., Цыпурдеева А.А. и др. Обоснованные подходы к диагностике и лечению тамоксифен-индуцированных состояний эндометрия у больных раком молочной железы. Журнал акушерства и женских болезней 2018;67(6):69–78.
Protasova A.E., Solntseva I.A., Tsyurdeeva A.A. et al. Evidence-based approaches to the diagnosis and treatment of tamoxifen-induced endometrial conditions in patients with breast cancer. Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases 2018;67(6):69–78. (In Russ.)
2. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазов В.В. и др. Рекомендации для врачей по ведению пациентов с раком молочной железы. Приложение к журналу Медицинский совет 2017;14:67.
Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Semiglazov V.V. et al. Recommendations for physicians on the management of patients with breast cancer. Appendix to the journal Medical Council 2017;14:67. (In Russ.)
3. Krauss K., Stickeler E. Endocrine therapy in early breast cancer. Breast Care 2020;15(4):337–46.
4. Wijayabahu A.T., Egan K.M., Yaghjian L. Uterine cancer in breast cancer survivors: A systematic review. Breast Cancer Res Treat 2020;180(1):1–9.
5. Ferriss J.S., Erickson B.K., Shih I.M., Fader A.N. Uterine serous carcinoma: key advances and novel treatment approaches. Int J Gynecol Cancer 2021;31(8).
6. Emons G., Mustea A., Tempfer C. Tamoxifen and endometrial cancer: A janus-headed drug. Cancers 2020;12(9):2535.
7. Ignatov A., Ortmann O. Endocrine risk factors of endometrial cancer: polycystic ovary syndrome, oral contraceptives, infertility, tamoxifen. Cancers 2020;12(7):1766.
8. Клинические рекомендации РООМ 2018 г. по диагностике и лечению рака молочной железы. Под ред. В.Ф. Семиглазова, Р.М. Палтуева. 2-е изд. М.: АБВ-пресс, 2018. 456 с.
Clinical guidelines ROOM 2018 for the diagnosis and treatment of breast cancer. Ed. by V.F. Semiglazova, R.M. Paltuev. 2nd edn. Moscow: ABV-press, 2018. 456 p.
9. Шахламова М.Н., Исаева Э.А., Панкратов В.В. Этиология и патогенез гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузе. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2011;10(4):76–84.
Shakhlamova M.N., Isaeva E.A., Pankratov V.V. Etiology and pathogenesis of endometrial hyperplastic processes in postmenopausal women. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology 2011;10(4):76–84. (In Russ.)
10. Kim M.K., Seong S.J., Park D.C. et al. Comparison of diagnostic accuracy between endometrial curettage and aspiration biopsy in patients treated with progestin for endometrial hyperplasia: a Korean Gynecologic Oncology Group study. J Gynecol Oncol 2020;31(4).
11. Gertz J., Reddy T.E., Varley K.E. et al. Genistein and bisphenol A exposure cause estrogen receptor 1 to bind thousands of sites in a cell type-specific manner. Genome 2012;22(11):2153–62.
12. Droog M., Nevodomskaia E., Kim Y. et al. Comparative cistromics reveals genomic cross-talk between FOXA1 and ERalpha in tamoxifen-associated endometrial carcinomas. Cancer Res 2016;76(13):3773–84.
13. Shiao A.K., Barstad D., Loria P.M. et al. The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. Cell 1998;95(7):927–37.
14. Gottardis M.M., Robinson S.P., Satyaswaroop P.G., Jordan V.C. Contrasting actions of tamoxifen on endometrial and breast tumor growth in the athymic mouse. Cancer Res 1988;48(4):812–5.
15. Цырлина Е.В. Кисты яичников и гиперэстрогения как результат терапии тамоксифеном больных раком молочной железы репродуктивного возраста. Вопросы онкологии 2016;62(6):863–70.
Tsyrlina E.V. Ovarian cysts and hyperestrogenism as a result of tamoxifen therapy in breast cancer patients of reproductive age. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2016;62(6):863–70. (In Russ.)
16. Lee M., Piao J., Jeon M.J. Risk factors associated with endometrial pathology in premenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. Yonsei Med J 2020;61(4):317.
17. Fleming C.A., Heneghan H.M., O'Brien D. et al. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. J Brit Surg 2018;105(9):1098–106.

Вклад авторов

А.А. Мешеряков, А.Ю. Горяинова: написание текста рукописи, сбор полученных данных и разработка дизайна исследования;

А.И. Стукань, А.И. Трофименко: написание текста рукописи, консультативная помощь, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.A. Meshcheryakov, A.Yu. Goryainova: writing the article, performing data collection and developing the study design;

A.I. Stukan, A.I. Trofimenko: writing the article, providing advisory assistance, reviewing relevant publications.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Мешеряков / A.A. Meshcheryakov: <https://orcid.org/0000-00021-60098450-653X>

А.Ю. Горяинова / A.Yu. Goryainova: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>

А.И. Стукань / A.I. Stukan: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>

А.И. Трофименко / A.I. Trofimenko: <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the ethics committee of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Ministry of Health of Russia. All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-121-126



Возможности сохранения здоровья влагалища после лечения опухолей женской репродуктивной системы

А.Г. Кедрова

Отделение онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28

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

Распространенность атрофического вагинита особенно высока среди женщин, перенесших лечение опухолей женской репродуктивной системы, у которых резко снижается продукция эстрогенов, а дополнительные методы терапии полностью меняют микробиоценоз влагалища. Дискомфорт, сухость и боль во влагалище часто сопровождают таких пациенток пожизненно, но они редко сообщают об этом врачу. Такой дискомфорт неблагоприятно влияет на качество жизни женщин и может становиться причиной распада семейных отношений. В статье предложен вариант безопасной фармакотерапии у женщин с вульвовагинальной атрофией, возникающей после гинекологических операций или в процессе комбинированного лечения опухолей женской репродуктивной системы. Дана обоснованная концепция местного применения линейки средства Эстрогиал™ на основе гиалуроновой кислоты. Купирование симптомов в виде жжения, зуда, отечности, гиперемии преддверия влагалища и тканей промежности позволило достигнуть максимальной комплаентности во время лечения онкогинекологических больных и добиться улучшения качества жизни после комбинированной терапии.

Ключевые слова: атрофия влагалища, сухость влагалища, диспареуния, вагинальный эстроген, посткастрационный синдром, негормональная вагинальная терапия

Для цитирования: Кедрова А.Г. Возможности сохранения здоровья влагалища после лечения опухолей женской репродуктивной системы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):121–6. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-121-126

Preserving vaginal health after treatment for gynecological malignancies

A.G. Kedrova

Department 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

Contacts: Anna Genrikhovna Kedrova kedrova.anna@gmail.com

The prevalence of vaginal atrophy is particularly high among women who have undergone treatment for gynecological cancers, since they have significantly lower estrogen levels and altered vaginal microbiota. These patients often experience vaginal discomfort, dryness, and pain, but rarely report this to a doctor. Such symptoms affect patients' quality of life and might cause a family breakdown. This article proposes a safe therapeutic option for women with vulvovaginal atrophy resulted from gynecological surgeries or comprehensive treatment for gynecological cancers. It provides a rationale for the local application of Estrogial™ containing hyaluronic acid. Elimination of symptoms, such as burning, itching, swelling, and hyperemia of the vulval vestibule and perineal tissues ensured maximum compliance to treatment in cancer patients and improved their quality of life after combination therapy.

Keywords: vaginal atrophy, vaginal dryness, dyspareunia, vaginal estrogen, post-castration syndrome, non-hormonal vaginal therapy

For citation: Kedrova A.G. Preserving vaginal health after treatment for gynecological malignancies. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):121–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-121-126

Введение

Основой реабилитации больных после лечения является восстановление всех временно утраченных функций здорового человека. Спектр неблагоприятных последствий лечения пациенток с опухолями женской репродуктивной системы достаточно широк, что требует поддерживающей терапии для облегчения симптомов, таких как сексуальная дисфункция, сухость влагалища, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. С учетом патогенеза вульвовагинальной атрофии (ВВА), имеющей такие неприятные, возникающие в результате резкой потери эстрогена симптомы, как сухость, жжение, диспареуния, применение симптоматической терапии крайне необходимо. Однако патогенетическая гормональная терапия у онкогинекологических больных имеет существенные ограничения. В то же время здоровье влагалища является важным компонентом реабилитации после гинекологических операций или комбинированного лечения женщин с опухолями женской репродуктивной системы. Вследствие гормональной депривации или искусственно создаваемой менопаузы анатомия и функция мочеполовой ткани значительно нарушаются, что приводит к вульвовагинальной атрофии. У многих пациенток после операции или на фоне лечения основного заболевания имеют место прогрессирующие и хронические симптомы ВВА, оказывающие сильное влияние на сексуальную функцию и качество жизни [1]. Недавно термин «атрофия влагалища» было предложено заменить новым термином «генитоуринарный менопаузальный синдром». Он подразумевает не только вагинальные, но и мочевые симптомы, которые могут развиваться при понижении уровня эстрогена. Новое определение мочеполового синдрома включает генитальные симптомы (сухость, жжение, зуд, раздражение, контактные кровотечения), сексуальные (диспареуния и другие сексуальные дисфункции) и мочевые (дизурия, учащение позывов к мочеиспусканию, недержание или рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей) [2]. Эти симптомы ухудшают качество жизни как у женщин после радикальных гинекологических операций, так и у многих пациенток после лечения рака молочной железы, получающих адъювантную гормонотерапию. У этих женщин обычно наблюдается атрофический вагинит, вызванный снижением уровня циркулирующего эстрогена в мочевых и вагинальных рецепторах. Как радикальная гинекологическая операция, так и химио- и гормонотерапия приводят к резкому снижению уровня эстрогена и могут спровоцировать возникновение атрофического вагинита или усугубить существующие симптомы. К сожалению, развитие генитоуринарного менопаузального синдрома для этих пациенток неизбежно [3]. В этих случаях модификации образа жизни могут быть полезны, но обычно их недостаточно, чтобы значительно снизить

симптомы дискомфорта. Негормональная вагинальная терапия может обеспечить дополнительное облегчение за счет увеличения продукции влагалищной жидкости и улучшения микроциркуляции эпителия влагалища, когда системная терапия эстрогенами противопоказана.

Актуальность проблемы развития атрофического вагинита на фоне преждевременной менопаузы связана с высокой распространенностью данных симптомов и ростом числа женщин, подвергающихся лечению опухолей органов женской репродуктивной системы. Так, только среди онкологических больных в России, наблюдавшихся 5 лет и более, больший удельный вес составляют пациентки с опухолями женской репродуктивной системы: молочной железы (21,1 %), тела матки (8,1 %), шейки матки (5,5 %), яичника (3,3 %), что в абсолютных числах составило 859 963 женщины [4]. При этом атрофический вагинит как проблема качества жизни выживших затрагивает пациенток всех возрастов. У женщин, которые подвергаются искусственной менопаузе (например, в результате послеоперационной двусторонней овариэктомии или овариальной супрессии, вызванной лекарственными средствами), симптомы атрофического вагинита могут возникать раньше и быть более серьезными, чем у тех, кто входит в физиологическую менопаузу, но эти симптомы часто упускаются из виду и не диагностируются, что может оказать глубокое негативное влияние на качество жизни. Таким образом, современная тенденция к увеличению числа женщин с вагинальным атрофическим синдромом требует как совершенствования диагностики, так и концептуальной новизны фармакотерапии. Доступные в настоящее время методы лечения включают вагинальные смазки, увлажняющие средства, вагинальные эстрогены и дегидроэпиандростерон, системную гормональную терапию и оспемифен. Однако, учитывая, что у таких методов есть некоторые проблемы, в том числе противопоказания, неэффективность и низкая приверженность лечению, поиск инновационного, эффективного и безопасного метода терапии имеет решающее значение.

Цель исследования — изучить эффективность и переносимость линейки продуктов Эстрогиал™, представляющих собой комбинацию растительных экстрактов и гиалуроновой кислоты для профилактики и лечения атрофических вульвовагинитов, ассоциированных с лечением гинекологических и онкогинекологических заболеваний.

Материалы и методы

За период 2020–2022 гг. нами были отобраны 137 пациенток: 85 больных, имеющих клинические симптомы атрофического вагинита на фоне лечения рака молочной железы или онкогинекологических заболеваний, 27 пациенток старшего репродуктивного

возраста с искусственной менопаузой после гинекологических операций и 25 женщин с явлениями атрофии на фоне естественной менопаузы. Все больные получали препараты из линейки продуктов Эстрогиал™ (Эстрогиал плюс, Эстрогиал гель, Эстрогиал крем) на ночь не менее 30 дней. В линейке продуктов Эстрогиал™ основой композиции служит гиалуроновая кислота с добавлением природных компонентов: экстракта шишек хмеля, цветков календулы лекарственной, травы клевера. Данная композиция способствует гидратации тканей с противовоспалительным, бактерицидным, тонизирующим действием, увлажняет стенки влагалища и улучшает микроциркуляцию, что способствует антиоксидантным и регенерирующим свойствам.

Такое лечение проводится 30 дней, затем возможен переход на поддерживающую терапию 2–3 раза в неделю.

Сопутствующим диагнозом, установленным пациенткам и требующим коррекции симптомов, был атрофический вагинит (N95.2). Оценка эффекта основывалась на клинических данных, переносимость препарата определяли по субъективным жалобам. Объективный диагноз мочеполювого синдрома менопаузы подтверждается по результатам осмотра вульвы, преддверия влагалища и мочеиспускательного канала, состояние которых можно оценить в балльной системе с помощью специальных шкал. Оцениваются эластичность влагалища, выделения, уровень pH, состояние эпителия и гидратация, что позволяет получить оценку, определяющую степень атрофии мочеполювого тракта.

Характеристика пациенток представлена в табл. 1.

У всех отобранных больных произошла системная потеря эстрогена, что привело к физиологическим и структурным изменениям в половых структурах и слизистой оболочке влагалища. Истощение эстрогена препятствует уменьшению трансудации через вагинальный эпителий и уменьшает секрецию желез [7, 8]. Ухудшение состояния тканей, потеря их эластичности и уменьшение складчатости, снижение кровотока, а также повышение уровня pH — все это является следствием дефицита эстрогена [9]. Коллагеновые волокна уплотняются, в то время как эластиновые структуры разрываются в дермальном слое, вызывая потерю эластичности слизистой оболочки [10] с укорочением и сужением влагалища. Истончение тканей и эпителия во влагалище является результатом уменьшения активности секреторных клеток, снижения содержания гликогена и практически полного исчезновения лактобацилл, которые превращают гликоген в молочную кислоту для поддержания здорового уровня pH влагалища [11]. Снижение кровотока отчасти является причиной повышенной сухости влагалища и дальнейшего снижения секреции. Таким образом, атрофи-

ческий вагинит — результат множественных изменений наружных половых органов и внутренней слизистой оболочки, чрезмерного роста числа патогенных микроорганизмов и изменения микробиоты [12].

Основываясь на рациональной фармакотерапии лекарственных средств, выбор врача должен направляться в сторону препаратов местного введения [13, 14], так как слизистые оболочки влагалища являются наиболее распространенным и удобным маршрутом для доставки лекарств в организм.

Результаты

В результате длительного наблюдения за пациентками, перенесшими лечение опухолей женской репродуктивной системы, а также находящимися в менопаузе, можно заключить, что ВВА, возникающая в результате нехватки эстрогенов, является важным симптомом, ухудшающим качество жизни таких женщин. Уже в течение 1-го месяца после операции или получения гормонотерапии по поводу рака молочной железы у них появлялись симптомы, сравнимые с таковыми у пациенток в менопаузе. После применения Эстрогиала плюс, геля Эстрогиал и крема Эстрогиал достоверно улучшился индекс вагинального здоровья во всех 3 группах женщин, однако наилучшие результаты были получены у пациенток с минимальным индексом здоровья влагалища до начала лечения, т.е. в самых выраженных случаях. В среднем через месяц применения увлажняющих средств из линейки Эстрогиал™ индекс здоровья влагалища по группам вырос с 7,5 до 12–16 баллов (табл. 2). При этом даже те пациентки, которые имели полную триаду симптомов, классифицируемых как мочеполювой синдром менопаузы, отмечали значительное улучшение и комфорт. Нами ставилась задача быстро облегчить симптомы сухости и зуда во влагалище, с чем прекрасно справлялся Эстрогиал плюс, применявшийся в течение 14 дней и имеющий в своем составе в 1,5 раза большую дозу гиалуроновой кислоты. С целью поддерживающей терапии пациентки переходили на ежедневное использование крема Эстрогиал в течение 14 дней и затем на режим 2–3 раза в неделю длительно. С целью снижения симптомов диспареунии, оцененной у 81 женщины, продолжающей половую жизнь и имеющей постоянного партнера (частота половых контактов — 3 раза в месяц или более), пациентки использовали гель Эстрогиал перед половым актом. Данный подход значительно снизил болевой порог и, как отметили пациентки, способствовал комфортному половому акту.

Обсуждение и выводы

В настоящее время онкогинекологические заболевания остаются одной из серьезных медико-социальных проблем современного общества, что требует разработки комплексных мероприятий по реабилитации

Таблица 1. Характеристика пациенток, включенных в исследование, $n = 137$ Table 1. Characteristics of patients included in the study, $n = 137$

Показатель Parameter	Пациентки, оперированные с онкогинекологической патологией или получавшие лечение по поводу рака молочной железы ($n = 85$) Patients operated on for gynecological cancer or treated for breast cancer ($n = 85$)	Пациентки старшего репродуктивного возраста после гинекологической операции, находящиеся в искусственной менопаузе ($n = 27$) Patients of older reproductive age after gynecological surgery in artificial menopause ($n = 27$)	Пациентки, находящиеся в естественной менопаузе ($n = 25$) Patients in natural menopause ($n = 25$)	Всего Total
Возраст, лет Age, years	$54 \pm 5,8$	$42 \pm 3,2$	$58 \pm 2,7$	$51 \pm 6,2$
Средний уровень pH секрета влагалища Mean pH of vaginal secretion	$6,2 \pm 1,3$	$5,7 \pm 0,9$	$5,4 \pm 1,4$	$5,5 \pm 1,8$
Среднее значение индекса вагинального здоровья по шкале Бахман [5]* Mean Bachmann's vaginal health index [5]*	$7,4 \pm 2,1$	$8,1 \pm 1,4$	$7,9 \pm 1,9$	$7,6 \pm 2,5$
Полимикробная ассоциация, выявленная при полимеразной цепной реакции: Streptococci group A, <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> sp., <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mobiluncus</i> sp., <i>Bacteroides</i> sp., <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Leptotrichia</i> sp., <i>Mycoplasma</i> sp., <i>Ureaplasma</i> sp., n (%) Polymicrobial association identified using polymerase chain reaction: Streptococci group A, <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> sp., <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mobiluncus</i> sp., <i>Bacteroides</i> sp., <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Leptotrichia</i> sp., <i>Mycoplasma</i> sp., <i>Ureaplasma</i> sp., n (%)	46 (54,1)	13 (48,1)	18 (72,0)	77 (56,2)
Пациентки, ведущие половую жизнь (частота половых контактов — 3 раза в месяц и более), n (%) Sexually active patients (3 or more sexual contacts per month), n (%)	48 (56,4)	22 (81,5)	11 (44,0)	81 (59,1)
Основные симптомы до лечения/после лечения Main symptoms before treatment/after treatment				
Генитальные симптомы (сухость, жжение, зуд, раздражение, дискомфорт), n (%) Genital symptoms (dryness, burning, itching, irritation, discomfort), n (%)	85 (100) / 20 (23,5)	27 (100) / 7 (25,9)	25 (100) / 4 (16,0)	137 (100) / 31 (22,6)
Сексуальные симптомы (диспареуния**), n (%) Sexual symptoms (dyspareunia**), n (%)	42 (87,5) / 5 (10,4)	22 (100) / 2 (9,09)	11 (100) / 1 (9,0)	75 (92,6) / 8 (9,8)
Мочевые симптомы (дизурия, учащенные позывы к мочеиспусканию, болезненность в конце мочеиспускания), n (%) Urinary symptoms (dysuria, heightened urge to urinate, soreness at the end of urination), n (%)	35 (41,2) / 8 (9,4)	9 (33,3) / 2 (7,4)	13 (52,0) / 4 (16,0)	57 (41,6) / 14 (10,2)

*Индекс вагинального здоровья по шкале Бахман включает такие показатели, как эластичность стенок влагалища, выделения, уровень pH содержимого влагалища по данным тест-полосок, целостность эпителия, влажность слизистой оболочки. **Оценка проводилась среди женщин, продолжающих половую жизнь.

*Bachmann's vaginal health index encompasses such parameters as vaginal wall elasticity, secretions, vaginal pH (measured using test strips), epithelial integrity, and mucosal moisture. **Estimated in sexually active women.

Таблица 2. Изменение индекса здоровья влагалища через месяц применения увлажняющих средств из линейки препаратов Эстрогиал
Table 2. Change in vaginal health index after one month of use of moisturizers from the Estrogial product line

Индекс здоровья влагалища, средние значения Vaginal health index, mean values	Пациентки, оперированные с онкогинекологической патологией или получавшие лечение по поводу рака молочной железы Patients operated on for gynecological cancer or treated for breast cancer	Пациентки старшего репродуктивного возраста после гинекологической операции, находящиеся в искусственной менопаузе Patients of older reproductive age after gynecological surgery in artificial menopause	Пациентки, находящиеся в естественной менопаузе Patients in natural menopause
До терапии Before treatment	7,5	7,5	7,5
После терапии After treatment	12,5	16,0	16,0

таких больных. Одним из важных аспектов этой проблемы является развивающаяся после лечения ВВА, которую можно профилировать. Снижение уровней циркулирующего эстрадиола и его предшественников-андрогенов (дегидроэпиандростерон/дегидроэпиандростеронсульфат, андростендион, тестостерон), а также их местных метаболитов приводит к истощению рецепторов эстрогенов (альфа и бета) и андрогенов, находящихся во влагалище, вульве, мышцах тазового дна, эндотазовой фасции, мочеиспускательном канале и тригоне мочевого пузыря. Это, в свою очередь, приводит к потере эластичности тканей путем индукции слияния и гиалинизации коллагеновых волокон и фрагментации эластиновых волокон, влагалищный канал становится более коротким и узким [15], а ткани влагалища могут быть легко травмированы и раздражены при прикосновении или вставке зеркала, что характеризует симптомы атрофии как тяжелые [16]. С учетом тяжелых изменений после лечения одних только мер по изменению образа жизни недостаточно для улучшения симптомов атрофического вагинита, также для этих больных не показана и гормональная терапия, поскольку она пока не изучена на предмет риска развития рецидивов основного заболевания [17]. Для этих пациенток показана негормональная терапия, включающая вагинальные увлажнители, которые компенсируют недостаток нормальных вагинальных выделений. Такая симптоматическая терапия должна проводиться на регулярной основе, чтобы быть эффективной [18]. Негормональные увлажнители на основе гиалуроновой кислоты (Эстрогиал гель, Эстрогиал крем и Эстрогиал плюс) быстро устраняют дис-

комфорт и сухость во влагалище за счет связывания и удержания молекул воды и укрепления межклеточного матрикса, что помогает поддерживать упругость и нормальное состояние тканей влагалища [19, 20]. Эстрогиал и Эстрогиал плюс — дозированные кремы в форме суппозитория для интимной гигиены, применяемые в области преддверия влагалища. Эстрогиал гель наносится на наружные половые органы и может быть использован при половом акте для повышения комфорта. Особенность данных средств заключается в их составе, представляющем собой комбинацию натриевой соли гиалуроновой кислоты и растительных экстрактов, содержащих фитоэстрогены, каротиноиды, сапонины. Фитоэстрогены (экстракт травы клевера и шишек хмеля) — мягкие растительные компоненты, которые могут оказывать эстрогеноподобное действие. Также препарат содержит экстракт цветков календулы лекарственной, который оказывает антиоксидантное, противовоспалительное действия, увеличивает скорость регенерационных процессов в тканях, способствует восстановлению и формированию эпителия в области повреждения.

Таким образом, современная негормональная терапия может быть высокоэффективной в купировании генитальных симптомов преждевременной менопаузы. При этом лечение следует назначать профилактически и поддерживать с течением времени, чтобы сохранить преимущества увлажняющей терапии. Такой подход повышает уровень комфорта у пациенток после гинекологических и онкогинекологических операций, при гормонотерапии по поводу рака молочной железы и у пациенток при естественной менопаузе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pérez-López F.R., Phillips N., Vieira-Baptista P. et al. Management of postmenopausal vulvovaginal atrophy: recommendations of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. *Gynecol Endocrinol* 2021;37(8):746–52. DOI: 10.1080/09513590.2021.1943346
2. Simon J.A., Goldstein I., Kim N.N. et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018;25:837–47. DOI: 0.1097/GME.0000000000001138
3. Jakesz R., Jonat W., Gnant M. et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67059-6
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. Situation with cancer care in Russia in 2021. 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 Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p. (In Russ.)
5. Bachmann G.A. Vulvo-vaginal complaints. In: *Treatment of the Postmenopausal Woman*. New York: Raven Press, 1994.
6. The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20:888–902.
7. Stika C.S. Atrophic vaginitis. *Dermatol Ther* 2010;23:514–22. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2010.01354.x
8. Loibl S., Lintermans A., Dieudonne A.S., Neven P. Management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas* 2011;68:148–54. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.11.013
9. Tan O., Bradshaw K., Carr B.R. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: An up-to-date review. *Menopause* 2012;19:109–17.
10. Lester J.L., Bernhard L.A. Urogenital atrophy in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 2009;36:693–8. DOI: 10.1188/09.ONF.693-698
11. Chin S.N., Trinkaus M., Simmons C. et al. Prevalence and severity of urogenital symptoms in postmenopausal women receiving endocrine therapy for breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2009;9:109–17. DOI: 10.3816/CBC.2009.n.020
12. Palma F., Xholli A., Cagnacci A. et al. The most bothersome symptom of vaginal atrophy: evidence from the observational AGATA study. *Maturitas* 2018;108:18–23. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.11.007
13. Cagnacci A., Barattini D.F., Casolati E. et al. Polycarbophil vaginal moisturizing gel versus hyaluronic acid gel in women affected by vaginal dryness in late menopausal transition: A prospective randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2022;270:239–45. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.01.021
14. Кедрова А.Г. Профилактика атрофии влагалища после лечения опухолей органов женской репродуктивной системы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2019;15(4):73–8. Kedrova A.G. Prevention of vaginal atrophy after treatment for gynecological malignancies. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2019;15(4): 73–8. (In Russ.)
15. Traish A.M., Vignozzi L., Simon J.A. et al. Role of androgens in female genitourinary tissue structure and function: implications in the genitourinary syndrome of menopause. *Sex Med Rev* 2018;6:558–71. DOI: 10.1016/j.sxmr.2018.03.005
16. Nappi R.E. New attitudes to sexuality in the menopause: clinical evaluation and diagnosis. *Climacteric* 2007;10(Suppl 2):105–8. DOI: 10.1080/13697130701599876
17. Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J Womens Health* 2010;19:425–32. DOI: 10.1089/jwh.2009.1384
18. Trinkaus M., Chin S., Wolfman W. et al. Should urogenital atrophy in breast cancer survivors be treated with topical estrogens? *Oncologist* 2008;13:222–31. DOI: 10.1634/theoncologist.2007-0234
19. Аполихина И.А., Юренева С.В., Малышкина Д.А. Генитоуринарный менопаузальный синдром: современные подходы к диагностике и лечению. *Акушерство и гинекология* 2020;12(Приложение):4–8. Apolikhina I.A., Yureneva S.V., Malysheva D.A. Genitourinary syndrome of menopause: current approaches to the diagnosis and treatment. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2020;12(Supplement):4–8. (In Russ.)
20. Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Кручинина Е.В. и др. Возможности негормональной терапии при генитоуринарном менопаузальном синдроме. *Эффективная фармакотерапия* 2022;18(34):6–12. Tikhomirova E.V., Balan V.E., Kruchinina E.V. et al. Utility of non-hormonal therapy for genitourinary syndrome of menopause. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2022;18(34):6–12. (In Russ.)
21. Шапошникова Е.В. Возможности негормональной терапии пациенток с вульвовагинальной атрофией. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2020;20(4):58–64. DOI: 10.17116/rosakush20202004158 Shaposhnikova E.V. Utility of non-hormonal therapy in patients with vulvovaginal atrophy. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2020;20(4):58–64. DOI: 10.17116/rosakush20202004158. (In Russ.)

ORCID автора / ORCID of author

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России». 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 Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. All patients signed written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 20.02.2023. **Принята к публикации:** 27.03.2023.

Article submitted: 20.02.2023. **Accepted for publication:** 27.03.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-127-137



Малигнизированные эндометриоз-ассоциированные овариальные и экстраовариальные неоплазии: обзор литературы

Х.Б. Котив^{1, 2}, Т.В. Городнова¹, О.Е. Лавринович¹, И.В. Берлев^{1, 2}

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

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

Контакты: Христина Богдановна Котив kotiv.onc@gmail.com

Злокачественная трансформация эндометриодных гетеротопий развивается в 0,7–2,5 % случаев, из которых 75 % имеют овариальную локализацию, 25 % – экстраовариальную. Существует гипотеза о формировании малигнизированных эндометриоз-ассоциированных неоплазий (МЭАН) в очагах атипичного эндометриоза. В обзоре описаны механизмы канцерогенеза, клиничко-морфологические особенности заболевания и принципы терапии. МЭАН обычно развиваются у молодых женщин, диагностируются на I–II стадии, в большинстве случаев представлены светлоклеточными и эндометриодными карциномами, но также описаны редкие гистологические типы. Мутации в генах *CTNNB1*, *PTEN*, *PIK3CA* и *ARID1A* часто выявляют при МЭАН. Лечение МЭАН не стандартизовано, отсутствуют проспективные рандомизированные исследования. Пациентки с овариальной локализацией МЭАН получают терапию, соответствующую стандартам лечения рака яичников. Больные с экстраовариальной локализацией представляют особую подгруппу пациенток, которым требуется персонализированный подход.

Ключевые слова: эндометриоз, рак яичника, эндометриоз-ассоциированный рак, эндометриоз-ассоциированные опухоли

Для цитирования: Котив Х.Б., Городнова Т.В., Лавринович О.Е., Берлев И.В. Малигнизированные эндометриоз-ассоциированные овариальные и экстраовариальные неоплазии: обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):127–37. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-127-137

Malignant endometriosis-associated ovarian and extraovarian neoplasia (review of literature)

Kh.B. Kotiv^{1, 2}, T.V. Gorodnova¹, O.E. Lavrinovich¹, I.V. Berlev^{1, 2}

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

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

Contacts: Khristina Bogdanovna Kotiv kotiv.onc@gmail.com

Malignant transformation of endometrioid heterotopias develops in 0.7–2.5 % of cases; 75 % of cases have an ovarian localisation and 25 % an extraovarian one. As it has been suggested that malignant endometriosis-associated neoplasia (MEAN) is developed in foci of atypical endometriosis. The review describes the mechanisms of carcinogenesis, the clinical and morphological features of the disease, and the principles of therapy. MEAN usually occur in younger women, are detected at stages I–II, and are mostly represented by clear cell and endometrioid carcinomas, but rare histological types have also been described. *CTNNB1*, *PTEN*, *PIK3CA* and *ARID1A* mutations are often detected in MEAN. The treatment of MEAN is not standardised, there are no prospective randomized trials assessing treatment. Patients with ovarian MEAN receive therapy similar to epithelial ovarian cancer. Patients with extraovarian localisation represent a subgroup that of patients that may require a personalised approach.

Keywords: endometriosis, ovarian cancer, endometriosis-associated cancer, endometriosis-associated tumours

For citation: Kotiv Kh.B., Gorodnova T.V., Lavrinovich O.E., Berlev I.V. Malignant endometriosis-associated ovarian and extraovarian neoplasia (review of literature). Oukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):127–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-127-137

Введение

Эндометриоидная болезнь (ЭБ) — хроническое прогрессирующее эстрогенозависимое воспалительное заболевание, характеризующееся разрастанием ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. В структуре гинекологической патологии ЭБ находится на 3-м месте после воспалительных заболеваний и миомы матки. Частота ЭБ колеблется от 10 до 15 % и имеет тенденцию к неуклонному росту [1, 2]. Несмотря на то, что эндометриоз является доброкачественным заболеванием, он обладает типичными чертами злокачественных опухолей и характеризуется неконтролируемым инвазивным ростом, неоангиогенезом, снижением апоптоза, способностью формировать отдаленные импланты. Малигнизация очагов эндометриоза наблюдается в 0,7–2,5 % случаев [3–5]. В исследовании L.A. Brinton и соавт., включавшем 20 686 женщин, первоначально госпитализированных по поводу эндометриоза, было обнаружено двукратное повышение риска развития злокачественной опухоли яичников, который увеличился почти в 4 раза после периода наблюдения >10 лет [6, 7]. В последующем A. Melin и соавт., проанализировав данные 64 000 женщин с эндометриозом, установили повышенный риск рака яичников (РЯ) в группе в целом со стандартизованным показателем онкологической заболеваемости 1,43 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,19–1,71), но еще больший риск выявлен у женщин с длительным анамнезом болезни, со стандартизованным показателем онкологической заболеваемости 2,23 (95 % ДИ 1,36–6,44) [8]. Несмотря на то, что злокачественная трансформация очагов эндометриоза встречается редко, пациентки с длительно текущим заболеванием, по-видимому, имеют 2–3-кратное увеличение абсолютного риска РЯ в сравнении с популяционным [3, 6, 7, 9, 10].

Согласно нескольким эпидемиологическим исследованиям, эндометриоз не только повышает риск развития РЯ: ряд когортных исследований и исследований «случай—контроль» продемонстрировали также связь ЭБ с карциномой эндометрия, раком молочной и щитовидной железы, колоректальным раком, неходжкинской лимфомой и др. [11–15], однако клиническая значимость связи ЭБ с негинекологическими злокачественными новообразованиями (ЗНО) невысока [16].

Гипотезы злокачественной трансформации эндометриоз-ассоциированных неоплазий

Существует 2 гипотезы формирования малигнизированных эндометриоз-ассоциированных неоплазий (МЭАН): 1) эндометриоидные имплантаты трансформируются в злокачественную опухоль через стадию атипичного эндометриоза; 2) эндометриоз и ЗНО имеют общие, предрасполагающие к развитию этих заболеваний механизмы [12].

Гипотеза о малигнизации эндометриоидных гетеротопий впервые была предложена J.A. Sampson [17] в 1925 г. Он описал теоретическую трансформацию эндометриоза в злокачественную опухоль без возможности определения промежуточного состояния. Позднее, согласно данным гистопатологических исследований, было установлено, что МЭАН могут развиваться из атипичного эндометриоза, и только атипичный эндометриоз, а не эндометриоз вообще, является «предшественником» МЭАН. Впервые атипичный эндометриоз описали B. Czernobilsky и W.J. Morris в 1979 г. [18]. Это гетерогенное состояние, характеризующиеся гиперплазией эндометриальных желез с цитологической атипией или наличием атипичных клеток, по форме напоминающих шляпки гвоздей (hobnail-cells) в очагах эндометриоза [19]. В настоящее время выделяют 2 типа атипичного эндометриоза: негиперпластический тип, при котором выявляют клеточную атипию с аномальным ядерно-цитоплазматическим соотношением, и гиперпластический тип (аналогичный атипичной гиперплазии эндометрия), характеризующийся скоплением желез и клеточной стратификацией [20]. Атипичный эндометриоз обнаруживают в структуре удаленных эндометриом яичника в 12–35 % случаев в репродуктивном возрасте [21] и в 2–3 % случаев у женщин в перименопаузе [22]. Частота выявления атипичного эндометриоза в сочетании с МЭАН составляет 60–80 % [12, 21]. Малигнизация эндометриоза представляется следующим образом: под влиянием стероидных гормонов и воспалительных цитокинов в эндометриоидных гетеротопиях формируются очаги атипичного эндометриоза, которые затем трансформируются в пограничные опухоли при наличии генетических альтераций (гены *PTEN*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *ARID1A* и др.) и далее — в РЯ I типа [23]. Однако все еще недостаточно данных, подтверждающих эту модель канцерогенеза.

Согласно другой теории, у ЭБ и МЭАН имеются общие, предрасполагающие к развитию этих заболеваний механизмы и факторы: наследственные генетические полиморфизмы эстрогеновых (ER) и прогестероновых рецепторов (PR), а также важнейших ферментов их метаболизма, геномная нестабильность, иммунная/ангиогенная дисрегуляция, устойчивость к апоптозу. Несколько исследований продемонстрировали, что микроокружение эндометриоза и МЭАН имеет сходные медиаторы и цитокины [12].

Генетические альтерации

Установлены молекулярные пути, которые могут объяснить трансформацию эндометриоза в атипичную форму и развитие МЭАН. Независимые исследования с применением секвенирования нового поколения выявили мутации-драйверы РЯ (например, в генах *PIK3CA*, *KRAS*) в эпителиальных клетках очагов овариального

и экстраовариального эндометриоза [24–26]. Примечательно, что эпителиальные клетки гистологически интактного эндометрия у женщин с эндометриозом или без него также демонстрировали аналогичный профиль мутаций [26] (например, мутации-драйверы *PIK3CA*, *KRAS*), а частота мутантных аллелей сопоставима с частотой, обнаруженной в очагах эндометриоза [25, 26]. Вполне вероятно, что для развития МЭАН необходимы «накопление» мутаций и наличие дополнительных факторов риска, например гиперэстрогении [27].

Эстрадиол (E2), действующий в первую очередь через свой рецептор ER3, является главным регулятором всех ключевых патологических процессов при ЭБ: усиливает «выживаемость» имплантов и поддерживает воспалительную реакцию [28]. Гиперэстрогения оказывает влияние на внутриматочный эндометрий и на эпителий очагов эндометриоза, в том числе на эндометриальные мезенхимальные прогениторные/стволовые клетки, и заключается в ER3-опосредованной активации воспаления и развитии резистентности к прогестерону [29]. Резистентность к прогестерону приводит к дефектам дифференцировки как клеток эндометрия, так и очагов эндометриоза [30]. Важной биологической особенностью эндометриальных стромальных прогениторных/стволовых клеток является то, что они содержат многочисленные специфические эпигенетические дефекты, которые способствуют избыточной продукции E2 и сверхэкспрессии стероидных рецепторов ER3, которые опосредуют интенсивный и индуцированный E2 воспалительный процесс, включающий гиперпродукцию цитокинов и простагландинов [28, 29]. Интенсивное воспаление, резистентность к прогестерону и высокие уровни E2 приводят к высокой пролиферативной активности и увеличению количества мутаций-драйверов в эндометриоидных гетеротопиях.

Канцерогенез МЭАН основан на активации PI3K–АКТ–mTOR-сигнального пути (мутации в генах *PIK3CA* и *PTEN*) и инактивации субъединицы ARID1A (BAF250A) комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF, активации WNT/β-катенинового сигнального пути (мутация в гене *CTNNB1*), а также, по данным некоторых исследований, на нарушении репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR) и MAPK-сигнального пути (мутация *KRAS*).

1. Хроматин-ремоделирующий комплекс SWI/SNF. Является важным мультибелковым комплексом, регулирующим транскрипцию генов. Комплекс SWI/SNF состоит из 15 субъединиц и включает семейство ARID (AT-rich interaction domain containing). Примечательно, что компоненты комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF, в частности ARID1A и ARID2, мутированы в ~20 % всех видов злокачественных опухолей [31]. Большинство генетических дефектов *ARID1A*

представлены нонсенс-мутациями и изменениями, приводящими к нарушению рамки считывания.

Потеря функции ARID1A является ранним молекулярным событием в развитии большинства светлоклеточных и эндометриоидных карцином в очагах эндометриоза [32]. При секвенировании генома выявлена соматическая мутация *ARID1A* (потеря белка BAF250a) в образцах МЭАН (в светлоклеточных карциномах – в 46–57 % случаев, в эндометриоидных – в 30 % случаев [33, 34]) и в прилежащем атипичном эндометриозе (в 67–80 % случаев) [20, 33–35], но не в отдаленных эндометриоидных гетеротопиях этой же пациентки [33, 34]. В исследовании A.N. Minlikeeva и соавт. доказано, что наличие мутации *ARID1A* в МЭАН не является фактором, влияющим на прогноз заболевания [36]. В экспериментальных моделях яичников мышей делеции *ARID1A* и *PTEN* приводили к развитию эндометриоидной карциномы [34], а делеция *ARID1A* и активирующая мутация *PIK3CA* – к развитию овариальной карциномы, похожей на светлые клетки [37].

2. PI3K–АКТ–mTOR-сигнальный путь. Является одним из основных внутриклеточных путей, интегрирующих митогенные и антиапоптотические стимулы. В настоящее время фосфатидилинозитол-3-киназа (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) рассматривается как один из важнейших регуляторных белков, находящихся на пересечении разных сигнальных путей и контролирующих ключевые функции клетки. PI3K мутирована при различных видах рака, включая карциномы эндометрия, шейки матки и яичников [38]. Кроме того, PI3K играет важную роль в патогенезе светлоклеточных карцином яичников [39, 40], а путь PI3K–АКТ–mTOR является потенциальной мишенью для лечения светлоклеточных карцином. По данным исследований, мутации *PIK3CA*, гена каталитической субъединицы PI3K, встречаются в 20–43 % случаев эндометриоидного и светлоклеточного РЯ [39, 41]. М. Ishikawa и соавт. обнаружили мутацию *PIK3CA* с.H1047R в эпителии очагов эндометриоза, прилежащих к светлоклеточной карциноме яичников, в 90 % случаев [41].

Опухолевый супрессор PTEN, расположенный на хромосоме 10q23.3, является антагонистом PI3K. В соответствии с гипотезой канцерогенеза Кнудсона потеря гетерозиготности (LOH) на 10q23 часто сосуществует с соматическими мутациями *PTEN*, и в сочетании это приводит к активации молекулярного пути PI3K–АКТ, который играет ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза. Активированный АКТ модулирует экспрессию нескольких генов, вовлеченных в прогрессию клеточного цикла и подавление апоптоза. Соматические мутации *PTEN* были также обнаружены в эндометриоидных и светлоклеточных карциномах и в очагах эндометриоза [23, 42].

3. RAS/MAPK/ERK-сигнальный путь. Семейство RAS (retrovirus associated DNA sequences) включает

3 гена: *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*. Первые 2 гена получили название от своих гомологов, выделенных из линий вирусов мышинной саркомы Kirsten и Harvey, последний был идентифицирован в клеточной линии нейробластомы. Белки RAS активируют широкий спектр сигнальных путей с множеством эффекторных белков, включая Raf/ERK и PI3K/AKT [43, 44]. ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinases) имеют несколько субстратов, включая эпидермальный фактор роста (EGF) и ER [43]. Они функционируют как внутриклеточные переключатели в каскадах сигнальной трансдукции, которые регулируют пролиферацию, апоптоз и дифференцировку. Активация RAS регулируется рецепторной тирозинкиназой EGFR. При активации *KRAS* за счет мутации терапия моноклональными антителами — ингибиторами EGFR неэффективна. Экспрессия *KRAS* в эутопическом эндометрии выявлена у пациенток с ЭБ [24, 45, 46]. С. Stewart и соавт. продемонстрировали, что мутация *KRAS* была выявлена в 29 % случаев эндометриоз-ассоциированной эндометриоидной аденокарциномы и в 3 % опухолей, не имеющих такой ассоциации [47].

4. Репарация ДНК, контроль клеточного цикла. Ген опухолевого супрессора *TP53* кодируют фосфопротеины, участвующие в регуляции клеточной пролиферации, апоптоза и дифференцировки. Большинство мутаций *TP53* в ДНК-связывающем домене являются миссенс-мутациями, которые подавляют транскрипционную активность p53. В нескольких опубликованных исследованиях сообщили об отсутствии или очень низкой частоте мутаций *TP53* при светлоклеточной карциноме яичника [23, 48].

Микросателлитная нестабильность (MSI) — это тип геномной нестабильности, которая обусловлена недостатком репарации несоответствий ДНК (MMR), что приводит к неспособности исправлять ошибки, возникающие во время репликации повторяющихся последовательностей ДНК. Если MMR нарушена, клетки будут накапливать большое количество мутаций, которые могут привести к злокачественным трансформациям и в итоге к образованию опухоли с гипермутированным фенотипом. Е. Gras и соавт. выявили MSI в 7 (12,5 %) из 56 случаев эндометриоидных и светлоклеточных карцином [49]. Недавно С.С. Zhao и соавт. продемонстрировали, что отсутствие дефектов в системе MMR ассоциируется с более высокими показателями выживаемости при РЯ [50]. Т. Grassi и соавт. обнаружили, что экспрессия MSH2 была выше в эндометриоидных гетеротопиях, чем в эутопическом эндометрии, что указывает на роль MSH2 в стимулировании клеточной пролиферации на фоне окислительного стресса [51].

5. Молекулярный каскад Wnt/β-катенин. Аберрантная активация Wnt/β-катенин-каскада играет важную роль в развитии многих видов злокачественных опухолей. Часто такая активация связана с мутацией

каких-либо участников сигнального пути, такой как, например, мутация генов *APC* и *CDH1*, кодирующего E-кадгерин, в случае рака толстой кишки и медуллобластомы, мутации гена *CTNNB1* в экзоне 3 при гепатоцеллюлярной карциноме [52]. По данным последних исследований, мутация гена *CTNNB1* (расположенного на 3p21), кодирующего β-катенин, обнаружена при МЭАН. β-катенин играет важную роль в функциональной деятельности как APC, так и E-кадгерина. β-катенин является компонентом комплекса E-кадгерин-катенин, который участвует в клеточной дифференцировке и поддержании нормальной архитектуры тканей. β-катенин также важен для трансдукции сигналов, причем повышенные цитоплазматические и ядерные уровни активируют транскрипцию через путь LEF/Tcf. Белок APC снижает уровень β-катенина, взаимодействуя с гликогенсинтазной киназой 3b (GSK-3b), индуцирует фосфорилирование серин-треониновых остатков, кодируемых экзоном 3 *CTNNB1*, и его деградацию через убиквитин-протеасомный путь. Мутации в экзоне 3 *CTNNB1* встречаются в 38–50 % случаев МЭАН и приводят к стабилизации белка β-катенина, его цитоплазматическому и ядерному накоплению и последующему участию в сигнальной трансдукции и транскрипционной активации через образование комплексов с ДНК-связывающими белками [53]. Ряд исследований показали, что β-катенин является ключевым модулятором пролиферации и выживания опухолевых клеток. Также было обнаружено, что данный белок способен поддерживать рост опухоли путем стимуляции ангиогенеза за счет участия в регуляции экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) [54].

М.Г. Del Carmen и соавт. продемонстрировали, что МЭАН ассоциируется со сверхэкспрессией VEGF, и вариации в экспрессии VEGF в образцах тканей атипичного эндометриоза могут быть обусловлены злокачественной трансформацией [55].

Клинико-морфологические особенности малигнизированных эндометриоз-ассоциированных неоплазий

В 25 % наблюдений МЭАН имеют экстраовариальную локализацию, в 75 % случаев — овариальную [56, 57].

Еще в 1980 г. G. Mostoufizadeh и R. Scully изучали злокачественные опухоли в очагах эндометриоза внеяичниковой локализации [58]. Они описали 35 наблюдений МЭАН, при этом 13 опухолей были локализованы в ректовагинальной перегородке, в 4 наблюдениях в патологический процесс преимущественно было вовлечено влагалище, в 3 — мочевого пузыря, остальные были описаны как опухоли, поражающие маточные трубы, параметрий, тонкую и толстую кишку, тело и шейку матки, вульву, крестцово-маточные связки, пупочную область и лимфатические узлы. В литературе описаны

клинические случаи малигнизации экстраовариальных эндометриоидных гетеротопий в рубце брюшной стенки после кесарева сечения [59], в рубце после эпизиотомии [60], в порт-сайт-зоне [61], ректовагинальной перегородке [62, 63], дугласовом пространстве [64], крестцово-маточных связках, боковой стенке таза [64], широкой связке матки [64], параметрии [64], мочевом пузыре [65] и в желудочно-кишечном тракте (в брыжейке сигмовидной кишки [66], ректосигмоидном отделе [67, 68], толстой кишке [69]). Также описаны случаи экстраовариальной злокачественной трансформации эндометриоза после тотальной абдоминальной гистерэктомии и двусторонней сальпингоофорэктомии [70].

По сведениям U. Ulrich и соавт., при инфильтративном эндометриозе колоректальный отдел поражается в 78 % наблюдений (так называемые эндометриоз-ассоциированные кишечные опухоли, EAITs) [71]. В литературе описано 50 случаев МЭАН кишечника, и большинство из них было обнаружено у женщин в возрасте 35–50 лет [72]. Наиболее часто были поражены сигмовидная и прямая кишка (до 72 % случаев), далее за ними по частоте следуют тонкая кишка, ободочная кишка и аппендикс. Описан случай метакронной трансформации очагов эндометриоза тонкой и прямой кишки у 1 пациентки [73]. Основные клинические проявления заболевания схожи с таковыми ЗНО толстой кишки. Абдоминальная и/или тазовая боль является наиболее распространенным симптомом [62, 64], также пациентки отмечают дисхезию, глубокую диспареунию, гематохезию, ректоррагию или мелену. Реже МЭАН клинически манифестируют с симптомов острого живота, обусловленных перфорацией опухоли или кишечной непроходимостью [62, 72]. Иногда пациентки отмечают циклические кишечные симптомы, которые ошибочно трактуются как синдром раздраженного кишечника [68].

МЭАН мочевыводящих путей часто протекают бессимптомно или манифестируют неспецифическими симптомами [74]. Основные клинические проявления заключаются в изменении частоты мочеиспускания, недержании мочи и гематурии, что является основанием для проведения цитологического исследования мочи и цистоскопии с биопсией [72].

МЭАН в абдоминальном хирургическом рубце — редкое, но агрессивное заболевание, в литературе представлено около 50 наблюдений. В среднем заболевание манифестирует через 19 лет после перенесенной операции на матке (в объеме гистерэктомии или миомэктомии, а также после кесарева сечения или хирургического лечения по поводу перфорации матки) [72].

Эндометриоз и РЯ имеют общие, предрасполагающие к их развитию факторы, такие как раннее менархе, поздняя менопауза, короткий менструальный цикл, бесплодие. Клинические проявления МЭАН овариальной локализации аналогичны таковым РЯ.

Для МЭАН яичников характерно раннее начало заболевания, в среднем на 5–10 лет раньше в сравнении со спорадическим РЯ [11, 12]. По данным исследований, риск малигнизации эндометриоидных гетеротопий значительно повышается при эндометриомах >9 см, у пациенток старше 42 лет, при длительности заболевания >5 лет, при повышении уровня онкомаркера Ca-125 [11, 75, 76].

Магнитно-резонансная томография остается методом выбора для оценки структуры очагов эндометриоза и определения потенциала злокачественности. Наличие солидного компонента, пристеночных узлов, септ, ограничение диффузии солидных компонентов на DWI и потеря классической эндометриоидной тени T2 могут быть признаками злокачественной опухоли. Уровень онкомаркера Ca-125 может быть повышен при эндометриозе, однако повышение >200 МЕ/мл является критерием МЭАН [77, 78]. Высокочувствительный и специфичный молекулярный биомаркер HE4 — дополнительный лабораторный инструмент, который может быть эффективным при дифференциальной диагностике ЭБ и МЭАН [79].

В большинстве случаев МЭАН диагностируют на I–II стадии заболевания [10, 80]. Основными гистологическими типами МЭАН являются эндометриоидные, светлоклеточные и серомуцинозные карциномы [81]. Вообще, светлоклеточные и эндометриоидные морфологические типы РЯ встречаются редко и составляют 10 % всех злокачественных эпителиальных опухолей яичника [82]. M.S. Wilbur и соавт. продемонстрировали, что в когорте больных РЯ 26 % пациенток с эндометриоидными ЗНО и 21 % пациенток со светлоклеточными карциномами имели сопутствующий эндометриоз, в то время как частота встречаемости эндометриоза у пациенток с другими гистологическими типами РЯ составляла <6 % [9]. Эндометриоидные аденокарциномы, ассоциированные с эндометриозом, в своей структуре содержат участки эндометриоидной аденофибромы, эндометриоидной пограничной опухоли и атипичного эндометриоза. Кроме того, обнаружение прямого перехода от атипичного эндометриоза яичников до карциномы подтверждается обнаружением общих молекулярных изменений как в опухоли, так и в прилежащем эндометриозе [3, 81].

В эндометриоидных опухолях, ассоциированных с эндометриозом, обнаруживают активацию WNT/ β -катенинового сигнального пути (мутация *CTNNB1* в 16–53 % случаев), PI3K-сигнального каскада (мутация в гене *PIK3CA* в 40 % случаев, в гене *PTEN* — в 14–20 %), MAPK-сигнального пути (мутация *KRAS* в 33 % случаев), а также инактивацию субъединицы ARID1A (BAF250A) комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF в 30–55 % случаев [24, 25, 39, 48, 83–85]. Светлоклеточные опухоли, ассоциированные с эндометриозом, в 40–50 % случаев связаны с инактивирующими

мутациями в *ARID1A*, часто встречаются мутации *PIK3CA*, в то время как мутации *KRAS* (10 %), *TP53* (<10 %) и *MMRd* (0–6 %) встречаются редко [23, 81]. Серомуцинозные опухоли в 1/3 наблюдений обнаруживают в очагах эндометриоза. Эти опухоли экспрессируют цитокератины (СК) 7+, СК20–, CDX2–, WT1–, а также ER и PR, что очень напоминает иммунопрофиль эндометриоидных и светлоклеточных карцином. В отличие от серомуцинозных опухолей, муцинозные опухоли кишечного типа не экспрессируют ER и PR [23]. Меньше известно о более редких эндометриоз-ассоциированных опухолях яичников, включая эндометриоидную стромальную саркому, мезодермальную (мюллерову) аденосаркому и карциносаркому [3]. Эти опухоли также редко возникают в экстраовариальных очагах эндометриоза. Внематочные low-grade эндометриальные стромальные саркомы демонстрируют цитогенетические изменения, аналогичные их маточным аналогам, включая перестройки JAZF1/SUZ12, что указывает на общий патогенез [86]. Пограничные эндометриоидные и светлоклеточные опухоли также ассоциированы с эндометриозом, но встречаются гораздо реже [23].

Критерии, предложенные для установления МЭАН, включают: 1) выявление карциномы и эндометриоза в пределах одного яичника; 2) сходство гистологических паттернов; 3) исключение второй злокачественной опухоли; 4) подтвержденную морфологическую взаимосвязь между доброкачественным и злокачественным эпителием в пределах очага эндометриоза [12].

Принципы терапии, прогноз

Лечение МЭАН овариальной локализации проводится в соответствии со стандартами терапии РЯ [87, 88]. Рекомендовано выполнять первичную циторедуктивную операцию в оптимальном объеме при наличии условий. Органосохраняющее хирургическое лечение допустимо только у пациенток с эндометриоидным РЯ IA и IC1 стадии, не рекомендовано при светлоклеточной карциноме [87]. Несмотря на то, что светлоклеточный гистологический тип РЯ характеризуется неблагоприятным прогнозом [89], в исследованиях доказано, что при I стадии заболевания органосохраняющая операция не повышает риск рецидива и не снижает показатели выживаемости в сравнении с радикальной операцией у данной категории пациенток [90, 91]. При эндометриоидном РЯ IA и IB стадии адъювантная химиотерапия не показана [87]. Применение карбоплатина в комбинации с паклитакселом, доцетакселом или липосомальным доксорубицином целесообразно при светлоклеточном и эндометриоидном гистологическом типе. Возможно назначение гормональной терапии ингибиторами ароматазы (анастрозол, летрозол, эксеместан), тамоксифеном при эндометриоидной карциноме, но не при светлоклеточном гистологичес-

ком типе [88]. Для терапии больных карциносаркомой рекомендована комбинация ифосфамида с карбоплатином, цисплатином или паклитакселом [88].

В последнее время научные исследования направлены на поиск молекулярных маркеров — предикторов эффективности лекарственной терапии. Мутация *ARID1A* способствует развитию резистентности к платиносодержащей химиотерапии и модуляторам ER [92]. Т. Kuroda и соавт. показали высокую эффективность гемцитабина при выявлении мутации *ARID1A* у больных светлоклеточным РЯ [93]. В настоящее время проводится рандомизированное многоцентровое клиническое исследование II фазы по оценке эффективности добавления пембролизумаба к стандартной химиотерапии 1-й линии (исследование NEOPEMBROV, NCT03275506) у больных распространенным РЯ с микросателлитной нестабильностью, которая определяется в том числе при МЭАН. Также проводятся 2 исследования II фазы по оценке эффективности EZH2-ингибитора таземетостата (NCT05023655) и комбинации (NCT04065269) ATR-ингибитора (AZD6738) с PARP-ингибитором (олапариб) при наличии мутации *ARID1A*. В исследовании NCT05082025 у больных ER+ и/или PR+ РЯ при выявлении мутации *PIK3CA* и/или *PTEN* изучают эффективность PI3K-ингибитора копанлисиба в комбинации с фулвестрантом.

МЭАН экстраовариальной локализации — редкое состояние, и его лечение не стандартизировано. Выдвинута гипотеза, что МЭАН экстраовариальной локализации по биологическим характеристикам заболевания подобны карциноме эндометрия [57]. Микроскопически и по молекулярному профилю эндометриоидные карциномы схожи с ее эндометриальным аналогом [81, 85, 94]. Несмотря на отсутствие единого мнения о тактике лечения МЭАН экстраовариальной локализации, первичная циторедуктивная операция с резекцией всех макроскопически выявляемых поражений должна быть выполнена при наличии объективных условий [72]. По данным исследований [71, 95, 96], оптимальное лечение включает радикальную операцию с последующей адъювантной лучевой терапией, особенно у пациенток с изолированным поражением малого таза [95, 96].

Роль химиотерапии менее ясна. В обзоре литературы, проведенном L. Benoit и соавт., авторы пришли к выводу, что эффект химиотерапии минимален, учитывая ее ограниченную эффективность при раке эндометрия [57]. При анализе клинических случаев послеоперационная химиотерапия обычно состояла из комбинации карбоплатина и паклитаксела и демонстрировала меньшую эффективность в сравнении с таковой при РЯ [95, 96]. Для оценки эффективности неадъювантной химиотерапии при распространенном заболевании, а также гормональной терапии у пациенток с ER+/PR+ опухолями необходимы дополнительные

исследования [95, 96]. Е. Kondo и соавт. представили клинический случай высокой эффективности химиотерапии у больной МЭАН экстраовариальной локализации [97]. В анамнезе у пациентки выполнена гистераднексэктомия по поводу фибромиомы и ЭБ. После 8 лет менопаузальной гормонотерапии у пациентки выявлена 50 мм эндометриоидная карцинома влагалища с инвазией в мочевого пузыря, прямую кишку, тонкую кишку, распространяющаяся на левую боковую стенку таза. От хирургического лечения в объеме тотальной экзентерации малого таза пациентка отказалась и получила 6 курсов химиотерапии по схеме карбоплатин (AUC6) + паклитаксел (175 мг/м²), зарегистрирован полный ответ. Через 11 лет у пациентки выявлен рецидив во влагалище. Выполнено удаление рецидивного узла с сохранением мочевого пузыря, прямой кишки и тонкой кишки. При патоморфологическом исследовании опухоль была представлена светлоклеточной карциномой, ассоциированной с эндометриозом.

При анализе клинических случаев МЭАН мочевого пузыря обнаружено, что лечение у большинства пациенток заключалось в выполнении радикальной цистэктомии или экзентерации с тазовой лимфаденэктомией, часто с последующей химиотерапией платиносодержащими препаратами (монотерапия карбоплатином или комбинация карбоплатина с паклитакселем или цисплатина с эпидоксорибицином и паклитакселем) [72]. Некоторым пациенткам выполнена адъювантная лучевая терапия [98].

Лечение МЭАН рубцов заключалось в обширной резекции брюшной стенки с реконструкцией сетчатым протезом или аутологичным кожно-мышечным трансплантатом, лекарственной терапии платиносодержащими препаратами (комбинация карбоплатина с паклитакселем, монотерапия цисплатином или комбинация цисплатина с циклофосфамидом) и иногда лучевой терапии. У некоторых пациенток объем операции расширяли и дополнительно выполняли гистераднексэктомию и оментэктомию [72].

При оценке показателей выживаемости больных МЭАН в исследованиях получены противоречивые результаты. В метаанализе H.S. Kim и соавт. не выявлены различия в показателях выживаемости без прогрессирования в группе МЭАН овариальной локализации в сравнении с РЯ [10], также эндометриоз не оказывает влияния на общую выживаемость пациенток со светлоклеточным гистологическим типом МЭАН [10, 99]. При анализе онкологических исходов E.S. Paik и соавт. пришли к выводу, что МЭАН не являются значимым прогностическим фактором [100].

Однако в метаанализе P. Chen и соавт. (2022), включавшем 21 исследование с участием 38 641 пациентки, продемонстрированы значительные различия в общей выживаемости (отношение рисков 0,67; 95 % ДИ 0,55–0,80; $p < 0,001$) и выживаемости без прогрессирования

(отношение рисков 0,58; 95 % ДИ 0,42–0,81; $p = 0,001$) у пациенток с МЭАН овариальной локализации в сравнении со sporadическим РЯ ($p < 0,05$) [101]. Также более высокий показатель общей выживаемости при МЭАН показан в метаанализе B. Yang и соавт. [80]. В другом исследовании показатель времени без проявления заболевания был значимо выше у пациенток с МЭАН овариальной локализации (51,9 мес) в сравнении со sporadическим РЯ (30,5 мес) [102].

Прогноз при МЭАН экстраовариальной локализации зависит от стадии, 5-летняя выживаемость варьирует от 82 до 100 % для пациенток с локализованной опухолью и от 0 до 12 % для пациенток с диссеминированным заболеванием [72].

Заключение

Несмотря на то, что риск развития МЭАН у женщин с эндометриозом повышен в 2–3 раза в сравнении с популяционным, злокачественная трансформация гетеротопий наблюдается нечасто (в 0,7–2,5 % случаев). Среди всех случаев МЭАН на овариальную локализацию приходится 75 % наблюдений, на экстраовариальную – 25 %. Не установлено, возникает ли МЭАН в результате злокачественной трансформации эндометриоидных гетеротопий через промежуточное поражение (атипичный эндометриоз) или эндометриоз и рак имеют общие механизмы, предрасполагающие к развитию этих заболеваний [12].

Возможность малигнизации эндометриоидных гетеротопий имеет большое клиническое значение. ЗНО яичников являются лидирующей причиной летального исхода среди злокачественных опухолей репродуктивной системы. Из-за отсутствия специфических клинических проявлений около 75 % случаев карцином яичника выявляют на III–IV стадиях. Не разработан скрининг для ЗНО яичников. В рандомизированных клинических исследованиях при выполнении скрининга (трансвагинальное ультразвуковое исследование и оценка уровня онкомаркера Ca-125) установлена такая же частота смерти от РЯ, как при традиционном наблюдении [103]. Теоретически хирургическое и гормональное лечение эндометриоза может снизить риск развития МЭАН, однако на сегодняшний день нет данных, подтверждающих такое заключение. Необходимо стратифицировать риск малигнизации эндометриом и своевременно принимать решение о хирургическом лечении. Разработаны алгоритмы и схемы для определения вероятности малигнизации опухолей яичника (например, индекс ROMA, RMI, O-RADS, ADNEX, IOTA). По данным исследований, риск малигнизации гетеротопий значительно повышен при эндометриомах >9 см, у пациенток старше 42 лет, при длительности заболевания >5 лет, повышении уровня онкомаркера Ca-125 [11, 75, 76]. Больные МЭАН овариальной локализации часто моложе, имеют более

раннюю стадию заболевания и более высокие показатели выживаемости по сравнению с больными спорадическим РЯ. Лечебная тактика овариальных МЭАН аналогична стандартам терапии РЯ.

Особую подгруппу представляют пациентки с МЭАН экстраовариальной локализации. Существуют определенные трудности диагностики заболевания в связи с отсутствием патогномичных симптомов и органоспецифичности. Лечение больных не стандартизовано. В литературе описаны различные подходы в зависимости от особенностей локализации заболевания.

В последнее время научные исследования направлены на поиск молекулярных маркеров — предикторов эффективности лекарственной терапии. Мутации в генах *CTNNB1*, *PTEN*, *PIK3CA* и *ARID1A* часто выявляют при МЭАН. Продолжаются исследования по оценке эффективности химиотерапии, а также иммунотерапии и таргетной терапии при генетических дефектах в *PTEN*, *PIK3CA*, *ARID1A* и *MMR*.

Необходимы проспективные рандомизированные исследования для оптимизации программы лечения, скрининга и профилактики МЭАН у пациенток с ЭБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nezhat F., Datta M.S., Hanson V. et al. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril* 2008;90(5):1559–70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.007
2. Sayasneh A., Tsivos D., Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review. *ISRN Obstet Gynecol* 2011;2011:140310. DOI: 10.5402/2011/140310
3. Matias-Guiu X., Stewart C.J.R. Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Pathology* 2018;50(2):190–204. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.10.006
4. Van Gorp T., Amant F., Neven P. et al. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(2): 349–71. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2003.03.001
5. Gadducci A., Lanfredini N., Tana R. Novel insights on the malignant transformation of endometriosis into ovarian carcinoma. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(9):612–7. DOI: 10.3109/09513590.2014.926325
6. Brinton L.A., Gridley G., Persson I. et al. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(3):572–9. DOI: 10.1016/s0002-9378(97)70550-7
7. Brinton L.A., Lamb E.J., Moghissi K.S. et al. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril* 2004;82(2):405–14. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.02.109
8. Melin A., Sparén P., Persson I., Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006;21(5):1237–42. DOI: 10.1093/humrep/dei462
9. Wilbur M.A., Shih I.M., Segars J.H., Fader A.N. Cancer Implications for Patients with Endometriosis. *Semin Reprod Med* 2017;35(1):110–6. DOI: 10.1055/s-0036-1597120
10. Kim H.S., Kim T.H., Chung H.H., Song Y.S. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110(7):1878–90. DOI: 10.1038/bjc.2014.29
11. Dahiya A., Sebastian A., Thomas A. et al. Endometriosis and malignancy: The intriguing relationship. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155(1):72–8. DOI: 10.1002/ijgo.13585
12. Krawczyk N., Banyas-Paluchowski M., Schmidt D. et al. Endometriosis-associated Malignancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016;76(2):176–81. DOI: 10.1055/s-0035-1558239
13. Gandini S., Lazzaroni M., Peccatori F.A. et al. The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;134:72–81. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.12.009
14. Mogensen J.B., Kjaer S.K., Møllemlær L., Jensen A. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study. *Gynecol Oncol* 2016;143(1):87–92. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.07.095
15. Kok V.C., Tsai H.J., Su C.F., Lee C.K. The risks for ovarian, endometrial, breast, colorectal, and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis: a population-based study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(6):968–76. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000454
16. Ulrich U., Buchweitz O., Greb R. et al. Interdisciplinary S2k Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Short Version – AWMF Registry No. 015-045, August 2013. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013;73(9):890–8. DOI: 10.1055/s-0033-1350810
17. Sampson J.A. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol* 1927;3(2):93–110.43.
18. Czernobilsky B., Morris W.J. A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes. *Obstet Gynecol* 1979;53(3):318–23.
19. Schmidt D., Ulrich U. Endometriosis-related ovarian tumors. *Pathologe* 2014;35(4):348–54. DOI: 10.1007/s00292-014-1949-4
20. Stamp J.P., Gilks C.B., Wesseling M. et al. BAF250a expression in atypical endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(5):825–32. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000698
21. Varma R., Rollason T., Gupta J.K., Maher E.R. Endometriosis and the neoplastic process. *Reproduction* 2004;127(3):293–304. DOI: 10.1530/rep.1.00020
22. Vercellini P., Viganò P., Buggio L. et al. Perimenopausal management of ovarian endometriosis and associated cancer risk: When is medical or surgical treatment indicated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51:151–68. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.017
23. Kurman R.J., Shih I.M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol* 2016;186(4):733–47. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011
24. Anglesio M.S., Papadopoulos N., Ayhan A. et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N Engl J Med* 2017;376(19):1835–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1614814
25. Li X., Zhang Y., Zhao L. et al. Whole-exome sequencing of endometriosis identifies frequent alterations in genes involved in cell adhesion and chromatin-remodeling complexes. *Hum Mol Genet* 2014;23(22):6008–21. DOI: 10.1093/hmg/ddu330
26. Suda K., Nakaoka H., Yoshihara K. et al. Clonal expansion and diversification of cancer-associated mutations in endometriosis and normal endometrium. *Cell Rep* 2018;24(7):1777–89. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.07.037
27. Kim J.J., Kurita T., Bulun S.E. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev* 2013;34(1):130–62. DOI: 10.1210/er.2012-1043
28. Dyson M.T., Kakinuma T., Pavone M.E. et al. Aberrant expression and localization of deoxyribonucleic acid methyltransferase 3B

- in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril* 2015;104(4):953–963. e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.046
29. Bulun S.E., Monsivais D., Kakinuma T. et al. Molecular biology of endometriosis: from aromatase to genomic abnormalities. *Semin Reprod Med* 2015;33(3):220–4. DOI: 10.1055/s-0035-1554053
 30. Attia G.R., Zeitoun K., Edwards D. et al. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(8):2897–902. DOI: 10.1210/jcem.85.8.6739
 31. Biegel J.A., Busse T.M., Weissman B.E. SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014;166C(3):350–66. DOI: 10.1002/ajmg.c.31410
 32. Ayhan A., Mao T.L., Seckin T. et al. Loss of ARID1A expression is an early molecular event in tumor progression from ovarian endometriotic cyst to clear cell and endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(8):1310–5. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31826b5dce
 33. Jones S., Wang T.L., Shih I.M. et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene *ARID1A* in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010;330(6001):228–31. DOI: 10.1126/science.1196333
 34. Mao T.L., Shih I.M. The roles of ARID1A in gynecologic cancer. *J Gynecol Oncol* 2013;24(4):376–81. DOI: 10.3802/jgo.2013.24.4.376
 35. Nishikimi K., Kiyokawa T., Tate S. et al. ARID1A expression in ovarian clear cell carcinoma with an adenofibromatous component. *Histopathology* 2015;67(6):866–71. DOI: 10.1111/his.12721
 36. Minlikeeva A.N., Freudenheim J.L., Eng K.H. et al. History of comorbidities and survival of ovarian cancer patients, results from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(9):1470–73. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0367
 37. Chandler R.L., Damrauer J.S., Raab J.R. et al. Coexistent ARID1A–PIK3CA mutations promote ovarian clear-cell tumorigenesis through pro-tumorigenic inflammatory cytokine signalling. *Nat Commun* 2015;6:6118. DOI: 10.1038/ncomms7118
 38. Husseinzadeh N., Husseinzadeh H.D. mTOR inhibitors and their clinical application in cervical, endometrial and ovarian cancers: a critical review. *Gynecol Oncol* 2014;133(2):375–81. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.02.017
 39. Kuo K.T., Mao T.L., Jones S. et al. Frequent activating mutations of *PIK3CA* in ovarian clear cell carcinoma. *Am J Pathol* 2009;174(5):1597–601. DOI: 10.2353/ajpath.2009.081000
 40. De Melo A.C., Paulino E., Garces Á.H.I. A review of mTOR Pathway inhibitors in gynecologic cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:4809751. DOI: 10.1155/2017/4809751
 41. Ishikawa M., Nakayama K., Nakamura K. et al. Affinity-purified DNA-based mutation profiles of endometriosis-related ovarian neoplasms in Japanese patients. *Oncotarget* 2018;9(19):14754–63. DOI: 10.18632/oncotarget.24546
 42. Sato N., Tsunoda H., Nishida M. et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res* 2000;60(24):7052–6.
 43. Martínez-Salgado C., Rodríguez-Peña A.B., López-Novoa J.M. Involvement of small Ras GTPases and their effectors in chronic renal disease. *Cell Mol Life Sci* 2008;65(3):477–92. DOI: 10.1007/s00018-007-7260-2
 44. Králíková M., Laganà A.S., Ghezzi F., Větvicka V. Endometriosis and risk of ovarian cancer: what do we know? *Arch Gynecol Obstet* 2020;301(1):1–10. DOI: 10.1007/s00404-019-05358-8
 45. Farahani M.S., Shahbazi S., Moghaddam S.A., Mahdian R. Evaluation of *KRAS* gene expression and LCS6 variant in genomic and cell-free DNA of Iranian women with endometriosis. *Reprod Sci* 2015;22(6):679–84. DOI: 10.1177/1933719114556478
 46. Shahrabi-Farahani M., Shahbazi S., Mahdian R., Amini-Moghaddam S. K-Ras 4A transcript variant is up-regulated in eutopic endometrium of endometriosis patients during proliferative phase of menstrual cycle. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292(1):225–9. DOI: 10.1007/s00404-014-3596-7
 47. Stewart C.J.R., Leung Y., Walsh M.D. et al. *KRAS* mutations in ovarian low-grade endometrioid adenocarcinoma: association with concurrent endometriosis. *Hum Pathol* 2012;43(8):1177–83. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.10.009
 48. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th edn. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Female-Reproductive-Organs-2014>
 49. Gras E., Catusas L., Argüelles R. et al. Microsatellite instability, MLH-1 promoter hypermethylation, and frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in ovarian tumors. *Cancer* 2001;92(11):2829–36. DOI: 10.1002/1097-0142(20011201)92:11<2829::aid-cnrc10094>3.0.co;2-3
 50. Zhao C., Li S., Zhao M. et al. Prognostic values of DNA mismatch repair genes in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297(1):153–9. DOI: 10.1007/s00404-017-4563-x
 51. Grassi T., Calcagno A., Marzinotto S. et al. Mismatch repair system in endometriotic tissue and eutopic endometrium of unaffected women. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(2):1867–77.
 52. Василец Ю.Д., Арноцкая Н.Е., Кудрявцев И.А., Шевченко Е.В. Wnt-сигнальный каскад в патогенезе мультиформной глиобластомы. Успехи молекулярной онкологии 2018;5(4):94–103. Vasilits Yu.D., Arnotskaya N.E., Kudryavtsev I.A., Shevchenko E.V. Wnt signaling cascade in the pathogenesis of glioblastoma multiforme. *Uspekhi molekularnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2018;5(4):94–103. (In Russ.)
 53. Maeda D., Shih I.M. Pathogenesis and the role of *ARID1A* mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms. *Adv Anat Pathol* 2013;20(1):45–52. DOI: 10.1097/PAP.0b013e31827bc24d
 54. Shivanna S., Harrold I., Shashar M. et al. The c-Cbl ubiquitin ligase regulates nuclear β -catenin and angiogenesis by its tyrosine phosphorylation mediated through the Wnt signaling pathway. *J Biol Chem* 2015;290(20):12537–46. DOI: 10.1074/jbc.M114.616623
 55. Del Carmen M.G., Smith Sehdev A.E., Fader A.N. et al. Endometriosis-associated ovarian carcinoma: differential expression of vascular endothelial growth factor and estrogen/progesterone receptors. *Cancer* 2003;98(8):1658–63. DOI: 10.1002/cncr.11714
 56. Modesitt S.C., Tortolero-Luna G., Robinson J.B. et al. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100(4):788–95. DOI: 10.1016/s0002-7844(02)0149-x
 57. Benoit L., Arnould L., Cheynel N. et al. Malignant extraovarian endometriosis: a review. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(1):6–11. DOI: 10.1016/j.ejso.2005.08.011
 58. Mostoufizadeh M., Scully R.E. Malignant tumors arising in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1980;23(3):951–63.
 59. Ferrandina G., Palluzzi E., Fanfani F. et al. Endometriosis-associated clear cell carcinoma arising in caesarean section scar: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2016;14(1):300. DOI: 10.1186/s12957-016-1054-7
 60. Han L., Zheng A., Wang H. Clear cell carcinoma arising in previous episiotomy scar: a case report and review of the literature. *J Ovarian Res* 2016;9:1. DOI: 10.1186/s13048-016-0211-5
 61. Tsuruga T., Hirata T., Akiyama I. et al. Mixed endometrioid and clear cell carcinoma arising from laparoscopic trocar site endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45(8):1613–8. DOI: 10.1111/jog.14014
 62. Пучков К.В., Попов А.А., Федоров А.А., Федотова И.С. Эндометриоз-ассоциированные злокачественные опухоли, связанные с глубоким инфильтративным эндометриозом: обзор литературы и клинические наблюдения. Российский вестник акушера-гинеколога 2019;19(4):42–6.

- Puchkov K.V., Popov A.A., Fedorov A.A., Fedotova I.S. Endometriosis-associated malignancies associated with deep infiltrative endometriosis: a review of the literature and clinical observations. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of an Obstetrician-Gynecologist* 2019;19(4):42–6. (In Russ.)
63. Yantiss R.K., Clement P.B., Young R.H. Neoplastic and pre-neoplastic changes in gastrointestinal endometriosis: a study of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24(4):513–24.
 64. Poon C., Rome R. Malignant extra-ovarian endometriosis: a case series of ten patients and review of the literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020;60(4):585–91. DOI: 10.1111/ajo.13178
 65. Tarumi Y., Mori T., Kusuki I. et al. Endometrioid adenocarcinoma arising from deep infiltrating endometriosis involving the bladder: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol Rep* 2015;13:68–70. DOI: 10.1016/j.gore.2015.07.003
 66. Kawate S., Takeyoshi I., Ikota H. et al. Endometrioid adenocarcinoma arising from endometriosis of the mesenterium of the sigmoid colon. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35(3):154–7. DOI: 10.1093/jjco/hyi037
 67. Jones K.D., Owen E., Berresford A., Sutton C. Endometrial adenocarcinoma arising from endometriosis of the rectosigmoid colon. *Gynecol Oncol* 2002;86(2):220–2. DOI: 10.1006/gyno.2002.6643
 68. Palla V.V., Karaolanis G., Bliona T. et al. Endometrioid adenocarcinoma arising from colon endometriosis. *SAGE Open Med Case Rep* 2017;5:2050313X17745204. DOI: 10.1177/2050313X17745204
 69. Song L., Xing A., Li Q., Wang G. High-grade serous carcinoma resulting from rectal endometriosis and complicated with ovarian cancer. *Front Oncol* 2019;9:1252. DOI: 10.3389/fonc.2019.01252
 70. Pokieser W., Schmerker R., Kisser M. et al. Clear cell carcinoma arising in endometriosis of the rectum following progestin therapy. *Pathol Res Pract* 2002;198(2):121–4. DOI: 10.1078/0344-0338-00198
 71. Ulrich U., Rhiem K., Kaminski M. et al. Parametrial and rectovaginal adenocarcinoma arising from endometriosis. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(6):1206–9. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2005.00184.x
 72. Gadducci A., Zannoni G.F. Endometriosis-associated extraovarian malignancies: a challenging question for the clinician and the pathologist. *Anticancer Res* 2020;40(5):2429–38. DOI: 10.21873/anticancer.14212
 73. Marchena-Gomez J., Conde-Martel A., Hemmersbach-Miller M., Alonso-Fernandez A. Metachronic malignant transformation of small bowel and rectal endometriosis in the same patient. *World J Surg Oncol* 2006;4(93).
 74. Barra F., Scala C., Biscaldi E. et al. Ureteral endometriosis: a systematic review of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, risk of malignant transformation and fertility. *Hum Reprod Update* 2018;24(6):710–30. DOI: 10.1093/humupd/dmy027
 75. Li M., Tan J., Zhang Y. et al. Assessing CT imaging features combined with CEA and CA125 levels to identify endometriosis-associated ovarian cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46(6):2367–75. DOI: 10.1007/s00261-020-02571-x
 76. Udomsinklul P., Tiratanachart S., Oranratanaphan S. Risk factors for endometriotic-cyst associated ovarian cancer: A case controlled study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2020;59(2):269–74. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.01.016
 77. Magalhães J., Jammal M.P., Crispim P.C.A. et al. Role of biomarkers CA-125, CA-15.3 and CA-19.9 in the distinction between endometriomas and ovarian neoplasms. *Biomarkers* 2021;26(3):268–74. DOI: 10.1080/1354750X.2021.1885490
 78. Sarbazi F., Akbari E., Karimi A. et al. The clinical outcome of laparoscopic surgery for endometriosis on pain, ovarian reserve, and cancer antigen 125 (CA-125): a cohort study. *Int J Fertil Steril* 2021;15(4):275–9. DOI: 10.22074/IJFS.2021.137035.1018
 79. Huhtinen K., Suvitie P., Hiissa J. et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100(8):1315–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605011
 80. Yang B., Wang D., Chen H., Yang F. The association between endometriosis and survival outcomes of ovarian cancer: evidence-based on a meta-analysis. *Niger J Clin Pract* 2015;18(5):577–83. DOI: 10.4103/1119-3077.158941
 81. De Leo A., Santini D., Ceccarelli C. et al. What is new on ovarian carcinoma: integrated morphologic and molecular analysis following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(4):697. DOI: 10.3390/diagnostics11040697
 82. Cannistra S.A. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004;351(24):2519–29. DOI: 10.1056/NEJMra041842
 83. Mikhaleva L.M., Davydov A.I., Patsap O.I. et al. Malignant transformation and associated biomarkers of ovarian endometriosis: a narrative review. *Adv Ther* 2020;37(6):2580–603. DOI: 10.1007/s12325-020-01363-5
 84. Wiegand K.C., Shah S.P., Al-Agha O.M. et al. *ARID1A* mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010;363(16):1532–43. DOI: 10.1056/NEJMoA1008433
 85. Cybulska P., Paula A., Tseng J. et al. Molecular profiling and molecular classification of endometrioid ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 2019;154(3):516–23. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.07.012
 86. Lee C.H., Nucci M.R. Endometrial stromal sarcoma – the new genetic paradigm. *Histopathology* 2015;67(1):1–19. DOI: 10.1111/his.12594
 87. Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Нечушкина В.М. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2021;11(10):158–71. Tjulandina A.S., Kolomiets L.A., Nechushkina V.M. et al. Practical guidelines for drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer, and cancer of the fallopian tubes. *Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2 = Practice Guidelines RUSSCO #3s2 2021;11(10):158–71.* (In Russ.)
 88. Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer. *NCCN Guidelines v. 22.* Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453>
 89. Jiang X., Yang J., Yu M. et al. Oncofertility in patients with stage I epithelial ovarian cancer: fertility-sparing surgery in young women of reproductive age. *World J Surg Oncol* 2017;15(1):154. DOI: 10.1186/s12957-017-1222-4
 90. Yoshihara M., Kajiya H., Tamauchi S. et al. Prognostic factors and effects of fertility-sparing surgery in women of reproductive age with ovarian clear-cell carcinoma: a propensity score analysis. *J Gynecol Oncol* 2019;30(6):e102. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e102
 91. Nasioudis D., Mulugeta-Gordon L., McMinn E. et al. Fertility sparing surgery for patients with FIGO stage I clear cell ovarian carcinoma: a database analysis and systematic review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(9):1372–7. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001716
 92. Mullen J., Kato S., Sicklick J.K., Kurzrock R. Targeting *ARID1A* mutations in cancer. *Cancer Treat Rev* 2021;100:102287. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102287
 93. Kuroda T., Ogiwara H., Sasaki M. et al. Therapeutic preferability of gemcitabine for *ARID1A*-deficient ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019;155(3):489–98. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.10.002
 94. Parra-Herran C., Lerner-Ellis J., Xu B. et al. Molecular-based classification algorithm for endometrial carcinoma categorizes ovarian endometrioid carcinoma into prognostically significant groups. *Mod Pathol* 2017;30(12):1748–59. DOI: 10.1038/modpathol.2017.81
 95. García-Marín J.A., Pellicer-Franco E.M., Soria-Aledo V. et al. Malignant degeneration of rectal endometriosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107(12):761–3. DOI: 10.17235/reed.2015.3648/2014
 96. Li N., Zhou W., Zhao L., Zhou J. Endometriosis-associated recto-sigmoid cancer: a case report. *BMC Cancer* 2018;18(1):905. DOI: 10.1186/s12885-018-4797-4

97. Kondo E., Maki S., Nii M. et al. Long-term survival of a patient with malignant transformation of extragonadal endometriosis treated solely with chemotherapy: A case report. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44(12):2186–9. DOI: 10.1111/jog.13773
98. Loizzi V., Cormio G., Leone L. et al. A rare case of primary clear-cell adenocarcinoma of the bladder arising from bladder endometriosis. *J Obstet Gynaecol* 2015;35(7):758–60. DOI: 10.3109/01443615.2015.1004526
99. Kim H.S., Kim M.A., Lee M. et al. Effect of endometriosis on the prognosis of ovarian clear cell carcinoma: a two-center cohort study and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015;22(8):2738–45. DOI: 10.1245/s10434-014-4319-9
100. Paik E.S., Kim T.J., Choi C.H. et al. Clinical outcomes of patients with clear cell and endometrioid ovarian cancer arising from endometriosis. *J Gynecol Oncol* 2018;29(2):e18. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e18
101. Chen P., Zhang C.Y. Association between endometriosis and prognosis of ovarian cancer: an updated meta-analysis. *Front Oncol* 2022;12:732322. DOI: 10.3389/fonc.2022.732322
102. Bassiouny D., El-Baz M.A., Gamil T.M. et al. Endometriosis-associated ovarian cancer is a subset with a more favorable outcome and distinct clinical-pathologic characteristics. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(5):435–42. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000533
103. Buys S.S., Partridge E., Black A. et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305(22):2295–303. DOI: 10.1001/jama.2011.766

Вклад авторов

Х.Б. Котив: дизайн статьи, разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи;
Т.В. Городнова, О.Е. Лавринович: разработка концепции научной работы, чистовой вариант рукописи;
И.В. Берлев: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

Kh.B. Kotiv: study design, development of study conception, drafting of the article;
T.V. Gorodnova, O.E. Lavrinovich: development of study conception, final version of the article;
I.V. Berlev: critical revision of the article for important intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

Х.Б. Котив / Kh.B. Kotiv: <https://orcid.org/0000-0002-0486-2404>
Т.В. Городнова / T.V. Gorodnova: <https://orcid.org/0000-0003-1719-7498>
О.Е. Лавринович / O.E. Lavrinovich: <https://orcid.org/0000-0002-1886-3993>
И.В. Берлев / I.V. Berlev: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-75-10062.

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 19-75-10062.

Микросателлитная нестабильность при раке эндометрия: место методов определения и их клиническое применение. Согласованное мнение экспертов

А.С. Тюляндина^{1, 2}, Е.А. Ульрих^{3, 4}, Л.А. Коломиец⁵, С.Э. Красильников⁶, А.Г. Кедрова^{7, 8}, А.А. Румянцев¹, Г.А. Раскин^{9, 10}, А.И. Нестерова^{11, 12}, М.В. Волконский¹³, О.Н. Чуруксаева⁵, А.Ю. Горяинова^{14, 15}, В.В. Жаворонкова^{16, 17}, В.Н. Дмитриев^{18, 19}, С.Т. Назранова²⁰, А.В. Шкрадюк²¹, К.С. Волкова²², А.И. Арутюнова²³, С.Н. Куницкая²¹, Л.В. Степура²⁴, Т.Г. Золоторева²², Е.Б. Шахнович²⁵, Е.В. Пономарева²¹, М.А. Строкова²¹, А.С. Данилова¹³, Е.С. Мартынова²⁶

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁵НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

⁶Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

⁷отделение онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁸кафедра акушерства и гинекологии Академии послепрофессионального образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

⁹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

¹⁰ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, 43;

¹¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

¹²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18;

¹³ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125130 Москва, Старопетровский проезд, 6;

¹⁴ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

¹⁵ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

¹⁶ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138 Волгоград, ул. им. Землячки, 78;

¹⁷ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 12;

¹⁸ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; Россия, 308015 Белгород, ул. Победы, 85;

¹⁹ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер»; Россия, 308010 Белгород, ул. Куйбышева, 1;

²⁰ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики; Россия, 360051 Нальчик, ул. Лермонтова, 23;

²¹ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова»; Россия, 295023 Симферополь, ул. Беспалова, 49а;

²²ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443031 Самара, ул. Солнечная, 50;

²³ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер»; Россия, 357502 Пятигорск, проспект Калинина, 31;

²⁴ГБУ РО «Онкодиспансер» в г. Шахты; Россия, 346500 Шахты, ул. Шевченко, 153;

²⁵ГБУЗ МО «Королёвская городская больница»; Россия, 141070 Королёв, ул. Циолковского, 24;

²⁶КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16

Контакты: Александра Сергеевна Тюляндина atjulandina@mail.ru

Дефицит системы репарации неспаренных оснований представляет собой уникальное молекулярное нарушение, встречающееся в 20–30 % опухолей эндометрия. Исследование дефицита системы репарации неспаренных оснований/наличия микросателлитной нестабильности приносит диагностическую пользу, поскольку эти нарушения являются биомаркером эндометриальной аденокарциномы, повышает возможности идентификации пациенток группы высокого риска развития синдрома Линча, определяет прогноз жизни пациентки и дает понимание эффективности ингибиторов контрольных точек и их комбинаций. В настоящей обзорной статье представлены современные данные по диагностике, прогностической и предиктивной значимости микросателлитной нестабильности при раке эндометрия, а также предполагаемый алгоритм тестирования дефицита системы репарации/микросателлитной нестабильности.

Ключевые слова: дефицит системы репарации неспаренных оснований, микросателлитная нестабильность, иммунотерапия, рак эндометрия, рак тела матки, пембролизумаб, левнатиниб

Для цитирования: Тюляндина А.С., Ульрих Е.А., Коломиец Л.А. и др. Микросателлитная нестабильность при раке эндометрия: место методов определения и их клиническое применение. Согласованное мнение экспертов. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):138–46. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-138-146

Microsatellite instability in endometrial cancer: the role of diagnostic methods and their clinical application. Expert consensus

A.S. Tyulyandina^{1, 2}, E.A. Ulrikh^{3, 4}, L.A. Kolomiets⁵, S.E. Krasilnikov⁶, A.G. Kedrova^{7, 8}, A.A. Rumyantsev¹, G.A. Raskin^{9, 10}, A.I. Nesterova^{11, 12}, M.V. Volkonskiy¹³, O.N. Churuksaeva⁵, A.Yu. Goryainova^{14, 15}, V.V. Zhavoronkova^{16, 17}, V.N. Dmitriev^{18, 19}, S.T. Nazranova²⁰, A.V. Shkradyuk²¹, K.S. Volkova²², A.I. Arutyunova²³, S.N. Kunitskaya²¹, L.V. Stepura²⁴, T.G. Zolotoreva²², E.B. Shakhnovich²⁵, E.V. Ponomareva²¹, M.A. Strokova²¹, A.S. Danilova¹³, E.S. Martynova²⁶

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

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

³N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁵Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

⁶Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

⁷Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

⁸Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

⁹Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

¹⁰Medical and Diagnostic Center of S. Berezin International Institute of Biological Systems; 43 Karla Marksa St., Pesochnyi, Saint Petersburg 197758, Russia;

¹¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt, Kazan 420029, Russia;

¹²Kazan Federal University; 18 Kremlevskaya St., Kazan 420008, Russia;

¹³Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 6 Staropetrovskiy Proezd, Moscow 125130, Russia;

¹⁴Clinical Oncology Dispensary No. 1, 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

¹⁵Kuban State Medical University; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

¹⁶Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary; 78 Zemlyachki St., Volgograd 400138, Russia;

¹⁷Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 12 Ploschad Pavshykh Bortsov, Volgograd 400131, Russia;

¹⁸Belgorod National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia;

¹⁹Belgorod Oncology Dispensary; 1 Kuybysheva St., Belgorod 308010, Russia;

²⁰Oncology Dispensary, Ministry of Health of Kabardino-Balkar Republic; 23 Lermontova St., Nalchik 360051, Russia;

²¹V. M. Efetov Crimean Republican Oncology Clinical Dispensary; 49a Besspalova St., Simferopol 295023, Russia

²²Samara Regional Clinical Oncology Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443031, Russia;

²³Pyatigorsk Regional Oncology Dispensary; 31 Prospekt Kalinina, Pyatigorsk 357502, Russia;

²⁴Oncology Dispensary in Shakhty; 153 Shevchenko St., Shakhty 346500, Russia;

²⁵Korolev City Hospital; 24 Tsiolkovskogo St., Korolev 141070, Russia;

²⁶A.I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia

Contacts: Alexandra Sergeevna Tyulyandina atjulandina@mail.ru

Deficient DNA mismatch repair (dMMR) is a rare molecular disorder found in 20–30 % of endometrial tumors. Laboratory identification of dMMR/microsatellite instability (MSI) has a high diagnostic value, since these impairments are considered as biomarkers of endometrial adenocarcinoma. They help to identify patients at high risk of Lynch syndrome, evaluate the disease prognosis, and estimate the efficacy of immune checkpoint inhibitors and their combinations. This review details current concepts of MSI diagnostics and discusses its predictive value in patients with endometrial cancer. It also describes a new diagnostic algorithm for the detection of dMMR and MSI.

Keywords: deficient DNA mismatch repair, microsatellite instability, immunotherapy, endometrial cancer, uterine cancer, pembrolizumab, lenvatinib

For citation: Tyulyandina A.S., Ulrikh E.A., Kolomiets L.A. et al. Microsatellite instability in endometrial cancer: the role of diagnostic methods and their clinical application. Expert consensus. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):132–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-132-139

Введение

25 ноября 2022 г. в Москве состоялось совещание экспертов, посвященное определению алгоритма тестирования пациенток на предмет наличия дефицита системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair-deficient, dMMR)/микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) при лечении рака эндометрия (РЭ).

Регистрация в 2017 г. пембролизумаба для лечения опухолей с dMMR стала развитием терапии опухолей эндометрия путем охвата около 20 % всех пациенток. Возможности увеличения продолжительности жизни у преобладающего большинства пациенток появились при регистрации в 2020 г. первой для лечения РЭ иммуно-таргетной комбинации леватиниба и пембролизумаба. Появление терапии, увеличивающей продолжительность жизни больных, сделало актуальным определение статуса dMMR/MSI, что потребовало формирования единых принципов проведения такого тестирования, в фокусе которого находится пациентка.

Целью публикации является формирование клинически обоснованного подхода к диагностике, оценке прогноза и выбору тактики лечения опухолей эндометрия в зависимости от статуса dMMR/MSI.

В 2021 г. в России был зарегистрирован 22 951 новый случай рака тела матки, смертность составила 1,9 %. При этом в 70,8 % случаев заболевание диагностируется на I стадии, и 65,2 % женщин наблюдаются 5 лет и более [1].

При появлении отдаленных метастазов показатель 5-летней выживаемости снижается до 17 %. Именно лечение этой группы пациенток представляет во многом нерешенную медицинскую задачу [2].

Широко используемая в последние десятилетия классификация учитывала такие прогностические факторы, как гистологический подтип, степень злокачественности, лимфоваскулярную инвазию и стадию заболевания. Такой подход обладает рядом недостатков, наиболее значимый из которых — плохая воспроизводимость. В основу новой классификации были положены молекулярные альтерации генов канцерогенеза, описанные по результатам работы TCGA (The Cancer Genome Atlas). Выделены 4 подтипа: опухоли с мутацией *POLE* (ДНК-полимеразы эpsilon), обладающие наилучшим прогнозом; опухоли с наличием MSI или dMMR, обладающие промежуточным прогнозом; опухоли с мутацией в гене белка p53, имеющие наихудший прогноз; неспецифический тип опухолей, не имеющих ни одного признака и обладающих промежуточным прогнозом [3, 4].

Механизм возникновения микросателлитной нестабильности и нарушения репарации неспаренных оснований

Система репарации неспаренных оснований (mismatch repair, MMR) — одна из систем, сохраняющих генетическую стабильность в молекуле ДНК, восстанавливающих повреждения, которые накапливаются в ДНК при функционировании клетки. Основная ее задача — предотвращение появления новых мутаций в краткосрочной перспективе и развития опухоли в долгосрочной перспективе. Ключевые элементы системы MMR — двухбелковые гетеродимеры, MSH2-MSH6, ответственные за распознавание неспаренного участка и связывание с нитью ДНК, и димеры MLH1-PMS2, запускающие конечные этапы восстановления ДНК.

Белки системы MMR помимо распознавания и восстановления ДНК принимают участие в контроле клеточного цикла во время рекомбинации ДНК, способствуя удалению путем апоптоза клеток с неисправленными повреждениями ДНК — мутациями [5]. Дефицит системы MMR — наиболее часто следствие мутаций или делеций в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или генопромоутере *MLH1* [6]. У пациенток с синдромом Линча недостаточность системы репарации обусловлена наличием 2 мутаций: герминальной и приобретенной [7], в то время как у пациенток без синдрома Линча дефицит системы MMR является следствием 2 приобретенных мутаций, которые наиболее часто представляют собой гиперметилирование промотора *MLH1* с соматической потерей другого аллеля [8]. В ситуации двойных соматических мутаций генетическая картина может напоминать синдром Линча, что повышает вероятность неверной интерпретации заболевания как наследственного синдрома, а не спорадической мутации в опухоли [9].

Микросателлиты и MSI. Микросателлиты — повторяющиеся последовательности ДНК, состоящие из 2–5 одинаковых нуклеотидов. Такие последовательности вносят ошибки при трансляции ДНК-полимеразой. Появление таких микросателлитов — результат нарушения работы системы MMR. MSI — феномен наличия повторяющихся последовательностей нуклеотидов при наличии дефектов в работе системы MMR. Транс-

крипция с таких участков приводит к появлению множества неоантигенов и, как следствие, к активации опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов с последующей инфильтрацией ими опухоли. Таким образом формируется феномен «горячего» фенотипа опухоли, отвечающий на иммунотерапию [10]. Табл. 1 демонстрирует возможности взаимозаменяемости терминов MSI и dMMR.

Причины необходимости тестирования на предмет наличия дефицита системы репарации неспаренных оснований и микросателлитной нестабильности

Необходимость тестирования оценивается с точки зрения вклада тестирования в лечение пациента. Тестирование приобретает значимость при наличии: 1) технической точности; 2) достаточной чувствительности и специфичности; 3) вклада в изменение понимания заболевания врачом; 4) изменения тактики лечения пациента; 5) изменения прогноза жизни пациента; 6) социального влияния на клиническое преимущество и стоимость выбранного метода лечения [11]. При оценке точности тестирования для определения статуса системы MMR/наличия MSI чувствительность иммуногистохимического (ИГХ) метода варьирует от 60,7 до 100 %, а чувствительность полимеразной цепной реакции (ПЦР) составляет 41,7–100 % [12].

Проводимое исследование для определения статуса dMMR/наличия MSI прямо указывает:

Таблица 1. Сравнение микросателлитной нестабильности и дефицита системы репарации неспаренных оснований
Table 1. Comparison of microsatellite instability and deficient DNA mismatch repair

Дефицит системы репарации (dMMR) Deficient DNA mismatch repair (dMMR)	Микросателлитная нестабильность (MSI) Microsatellite instability (MSI)
Дефицит системы репарации неспаренных оснований Deficient DNA mismatch repair	Наличие молекулярных альтераций, т. е. фенотип с наличием гипермутаций The presence of molecular alterations, i. e. hypermutation phenotype
Приводит к появлению микросателлитной нестабильности Leads to microsatellite instability	Является результатом нарушения работы системы репарации неспаренных оснований Results from dysfunctional DNA mismatch repair
Характеризуется молекулярными нарушениями в функционировании хотя бы одного из белков системы репарации неспаренных оснований Characterized by at least one defective protein involved in DNA mismatch repair	Характеризуется инсерцией или делецией короткой последовательности нуклеотидов в аллелях микросателлита (повторяющейся последовательности одинаковых нуклеотидов различной длины в ДНК) Characterized by an insertion or deletion of a short DNA fragment in the microsatellite alleles (repeating DNA sequence of identical nucleotids of different lengths)
Оценивается иммуногистохимическим методом. Значимой является потеря экспрессии белков системы репарации неспаренных оснований (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2) Evaluated using immunohistochemistry. Loss of mismatch repair proteins (such as MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2) is significant	Оценивается при прямом сравнении вариативности длин микросателлитов при полимеразной цепной реакции или секвенировании нового поколения Estimated by direct comparison of the variability of microsatellite lengths using polymerase chain reaction or new-generation sequencing

- 1) на диагностическую пользу: dMMR/MSI-H являются биомаркером эндометриальной аденокарциномы;
- 2) возможность прескрининга — идентификации пациенток группы высокого риска развития синдрома Линча;
- 3) прогностическую пользу: наличие dMMR/MSI-H меняет прогноз жизни пациента;
- 4) предиктивную пользу, заключающуюся в понимании эффективности ингибиторов контрольных точек и их комбинаций [13].

В случае РЭ ввиду имеющегося арсенала опций как для пациенток со статусом pMMR (proficient mismatch repair) (ленватиниб и пембролизумаб), так и для пациенток с dMMR (пембролизумаб) тактика лечения будет меняться, при этом продемонстрировано увеличение продолжительности жизни при использовании таргетной терапии [14, 15].

Методы диагностики дефицита системы репарации неспаренных оснований и микросателлитной нестабильности

Для выявления феномена dMMR или синонимичного по содержанию феномена MSI помимо секвенирования нового поколения (NGS) используются метод ПЦР (для выявления MSI) и ИГХ-исследование (для выявления потери экспрессии белков системы репарации (dMMR)). Оба метода являются стандартизованными, используются на протяжении длительного времени и имеют высокую степень корреляции между собой (>95 %). Поэтому оба метода являются эквивалентными для диагностики dMMR/MSI-H статуса [16, 17].

Иммуногистохимическое исследование — наиболее представленный в России метод выявления dMMR. Преимуществами являются широкое распространение в лабораториях, приемлемая доступность и большой опыт ИГХ-исследований у патоморфологов. Несмотря на функционирование системы MMR как совокупности 2 гетеродимеров, анализ экспрессии только 2 белков MSH6 и PMS2 является недостаточным для клинической практики, описаны случаи исключительной потери экспрессии MSH2, случаи слабой экспрессии MSH6 и потери MSH2. Кроме того, исследование всех 4 маркеров позволяет повысить достоверность диагностики в материале с дефектами фиксации/проводки. Важным для верной интерпретации является наличие внутреннего контроля — наличия экспрессии в лимфоцитах и других окружающих тканях, наличия клональных зон окрашивания [18–20].

К преимуществам ИГХ-метода относятся:

- хорошая чувствительность и специфичность;
- доступность и техническая простота;
- необходимость наличия образца лишь опухолевой ткани (без необходимости получения нормальной ткани);

- достаточно точное определение белка/гена — нарушителя системы MMR (что упрощает диагностику синдрома Линча).

К ограничениям ИГХ-метода относятся:

- небольшое количество ложноотрицательных результатов (в редких случаях метилирование гена промотора *MLH1* картина может имитировать окраску белка MLH1, а мутация гена *MSH6* — не приводит к нарушению синтеза белка);
- ухудшение точности исследования при нарушении техники фиксации;
- неточность результата при наличии гетерогенности клонов dMMR и pMMR в опухоли;
- сложность выполнения на небольших образцах опухолевой ткани.

Полимеразная цепная реакция. Оценка статуса dMMR/MSI методом ПЦР включает капиллярный электрофорез и оценку результатов. Эта платформа является высокочувствительной и простой в интерпретировании. Существует 2 основных методических подхода. Конвенциональная ПЦР требует наличия образца нормальной ткани или крови для сравнения, что затрудняет использование этого типа ПЦР. Метод ПЦР в режиме реального времени является преимущественным ввиду скорости выполнения и того, что он не требует образцов нормальной ткани. При этом оба метода — конвенциональная ПЦР и ПЦР в режиме реального времени — эквивалентны [21].

Преимущества метода ПЦР:

- сопоставимость с данными ИГХ-метода;
- выявление наличия микросателлитов вне зависимости от функционирования белков системы MMR (при наличии миссенс-мутации в генах белков их функционирование может меняться незначительно);
- достаточно небольшого образца опухолевой ткани;
- хорошая воспроизводимость.

Ограничения метода ПЦР:

- не является повсеместно распространенным методом исследования;
- занимает больше времени, чем ИГХ-исследование;
- в зависимости от вида методики ПЦР может потребоваться образец нормальной ткани;
- при РЭ не подходят традиционные панели, применяемые при аденокарциноме толстой кишки.

Секвенирование нового поколения обеспечивает быстрый анализ больших объемов последовательностей ДНК и включает получение множества коротких последовательностей ДНК путем разрезания исходной ДНК опухоли, многократную амплификацию этих коротких последовательностей с помощью ПЦР, получение из этих последовательностей библиотеки генов, высокопроизводительное прочтение этих генных фрагментов и последующий компьютерный анализ результатов прочтения генных фрагментов [22].

Преимущества метода NGS:

- достаточно небольшого образца тканей;

- потенциально более точный метод для определения статуса MSI по сравнению с ПЦР;
- обеспечивает оценку статуса не только MSI/MMR, но и p53abn, POLE и позволяет определить величину опухолевой нагрузки;
- Ограничения метода NGS:
- не является рутинным, не имеет широкого распространения;
- невысокая доступность.

В табл. 2 проводится сопоставление практических сторон применения методов оценки MSI и dMMR в рутинной клинической практике.

Алгоритм диагностики нарушений системы репарации неспаренных оснований и микросателлитной нестабильности

Выбор метода тестирования. Выбор метода исследования основывается на компромиссе диагностической пользы и доступности. Большинство рекомендаций экспертов (ESMO-ESTRO-ESGO, ISGyP) считают наиболее оправданным начинать диагностику с ИГХ-метода. Дополнительным преимуществом является точное понимание измененного гена/белка [13, 23]. В случае сомнения в результатах возможно использование метода ПЦР как контрольного. При этом доступность ПЦР в рамках программы обязательного медицинского страхования ниже и трудоемкость выше (в части случаев требуется получение образца нормальной ткани), кроме того, ПЦР не обеспечивает инфор-

мацией об измененном гене/белке [23]. Метод NGS может быть основным источником информации для определения прогноза согласно классификации TCGA. При этом техническая нераспространенность и малая доступность отводят NGS роль вспомогательного метода.

Обзор ключевых тезисов тестирования для выявления dMMR/MSI. Синдром Линча — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызываемое нарушением в одном из генов системы MMR и составляющее 3–5 % всех случаев РЭ. Выявление случаев синдрома Линча носит социальный характер: диагностика этого синдрома необходима и у членов семьи пациентки [24]. В 2018 г. в рекомендации NCCN включили определение dMMR как универсальный тест для всех впервые зарегистрированных случаев РЭ. Рекомендовано выполнение тестирования MMR для выявления синдрома Линча у всех пациенток с диагностированным РЭ в возрасте моложе 50 лет [25]. Отмечалось, что 57,1 % случаев синдрома Линча не могли быть выявлены на основании таких критериев, как возраст и анамнез развития опухоли, а 28,6 % больных не могли быть идентифицированы даже при учете семейного анамнеза. Такие данные делают диагностические критерии Бетесда (возраст и семейный анамнез в первую очередь) недостаточными для выявления синдрома Линча [26]. ИГХ-исследование рассматривалось как стандартная процедура и рекомендовалось к проведению как «золотой стандарт».

Таблица 2. Клиническая доступность различных методов оценки микросателлитной нестабильности/дефицита системы репарации

Table 2. Clinical availability of various methods for assessing microsatellite instability/deficient DNA mismatch repair

Метод Method	Доступность Availability	Время выполнения Time to result	Включение в систему обязательного медицинского страхования Included in the program of compulsory health insurance	Необ- ходимое количество ткани Required amount of tissue	Одновремен- ная оценка других мар- керов Simultaneous assessment of other markers	Опре- деление дефектного гена Identification of a defective gene
Иммуногистохимический метод Immunohistochemistry	Широкая Widely available	2–7 сут 2–7 days	Да Yes	Небольшое Small	P53 — да, POLE — нет P53 — yes, POLE — no	Да Yes
Конвенциональная поли- меразная цепная реакция Conventional polymerase chain reaction	Широкая Widely available	3–5 сут 3–5 days	Нет No	Достаточ- ное Substantial	Нет No	Нет No
Полимеразная цепная ре- акция в режиме реального времени Real-time polymerase chain reaction	Ограничен- ная Limited availability	2–3 сут 2–3 days	В ряде регионов In some regions	Небольшое Small	Нет No	Нет No
Секвенирование нового поколения Next-generation sequencing	Не распро- странен Rare	2–3 нед 2–3 weeks	Нет No	Большое Large	Да Yes	Да Yes

Выявление синдрома Линча на раннем этапе позволяет осуществлять превентивные меры по диагностике иных опухолей, появляющихся позже, и использовать стратегии снижения риска развития опухолей у членов семьи пациентки [27]. Ввиду значимости полной диагностики молекулярно-генетического подтипа РЭ клинические рекомендации ESMO предполагают определение в том числе статуса MMR/MSI при первом гистологическом исследовании РЭ наряду с распространенным определением экспрессии p-53abn [28].

При наличии возможностей мультидисциплинарной команды согласно клиническим рекомендациям NCCN 2016 рекомендовано выполнение тестирования MMR/MSI при первичной диагностике РЭ, где материалом может рассматриваться как биопсийный, так и операционный материал. При этом в 2021 г. уточнено, что оба метода — ИГХ и ПЦР — имеют равную клиническую значимость [29]. Рекомендации Международного общества гинекологических патологов, основываясь на алгоритме Атласа генома человека TCGA, предполагают выполнение на раннем этапе тестирования MMR/MSI как части исследований по определению принадлежности согласно молекулярно-генетической классификации [30].

Рекомендуемый алгоритм тестирования при РЭ в России:

1. В случае распространенной болезни или наличия остаточной опухоли после первичного лечения (хирургического и/или лучевого), а также при условии развития прогрессирования заболевания после проведенного радикального лечения тестирование на dMMR целесообразно не откладывать, а проводить на этапе 1-й линии терапии.
2. Предпочтительный метод исследования dMMR — ИГХ, однако это не исключает возможности использования других описанных методов при их доступности и клинической целесообразности.
3. При прогрессировании заболевания в сроки более 2 лет рекомендовано выполнение биопсии опухоли с целью подтверждения РЭ. В этом случае определение статуса MMR целесообразно из данного образца.
4. При подозрении на вероятность наличия синдрома Линча (наследственный анамнез, молодой возраст) рекомендовано проводить тестирование на MSI/MMR как можно раньше для планирования алгоритма наблюдения и консультации клинического генетика.
5. Рекомендуется внедрение молекулярной классификации в повседневную практику для повышения точности диагностики гистологических вариантов РЭ.

Выводы

1. dMMR/MSI являются предикторами, определяющими как прогноз жизни пациентки, так и тактику выбора терапии. Появление иммунотерапии для dMMR-фенотипа и комбинации иммунотаргетной терапии для pMMR-фенотипа делает обязательным проведение молекулярного тестирования опухолей эндометрия. Своевременное тестирование является частью процесса диагностики пациенток с диагнозом РЭ.
2. MSI и/или потеря экспрессии одного из 4 белков системы репарации ДНК имеют синонимичное клиническое значение dMMR/MSI-H.
3. РЭ с фенотипом dMMR/MSI-H имеет хороший клинический ответ на иммунотерапию пембролизумабом из-за формирования «горячего» фенотипа опухоли.
4. РЭ с фенотипом pMMR/MSS имеет зарегистрированную в России опцию иммунотаргетной терапии леватинибом и пембролизумабом.
5. Определение статуса MMR/MSI может быть использовано как скрининговый тест для выявления синдрома Линча.
6. Определение статуса MMR/MSI должно быть использовано для определения прогноза жизни пациентки и выбора терапии при рецидивирующем или метастатическом РЭ.
7. ИГХ-исследование для определения dMMR и ПЦР для определения наличия MSI являются комPLEMENTАРНЫМИ тестами с высокой конкордантностью при РЭ. Конкордантность результатов тестов при синдроме Линча ниже.
8. При РЭ предпочтительным методом диагностики статуса MMR/MSI является ИГХ. ПЦР может использоваться для верификации сомнительных результатов.
9. NGS может быть использовано шире при внедрении новой молекулярной классификации TCGA, позволяя точнее определять прогноз жизни пациентки.
10. В России ИГХ-исследование для определения dMMR должно стать частью рутинной диагностики. В случае прогрессирующего РЭ или наличия остаточной опухоли после первичного лечения тестирование на MMR необходимо проводить на этапе 1-й линии терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. Situation with cancer care in Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p. (In Russ.)
2. Statistics Adapted from the American Cancer Society's (ACS) Publication, Cancer Facts & Figures 2022, the ACS Website, and the International Agency for Research on Cancer Website. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2022.html>.
3. Travaglino A., Raffone A., Mascolo M. et al. Clear cell endometrial carcinoma and the TCGA classification. *Histopathology* 2020;76:336–68. DOI: 10.1111/his.13976
4. The Cancer Genome Atlas Research Network. Levine D. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73. DOI: 10.1038/nature12325
5. Hewish M., Lord C.J., Martin S.A. et al. Mismatch repair deficient colorectal cancer in the era of personalized treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(4):197–208.
6. Sinicrope F.A. Lynch syndrome-associated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2018;379(8):764–73.
7. Woods M.O., Williams P., Careen A. et al. A new variant database for mismatch repair genes associated with Lynch syndrome. *Hum Mutat* 2007;28(7):669–73.
8. Mensenkamp A.R., Vogelaar I.P., van Zelst-Stams W.A. et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology* 2014;146(3):643–646.e8.
9. Antelo M., Golubicki M., Roca E. et al. Lynch-like syndrome is as frequent as Lynch syndrome in early-onset nonfamilial nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2019;145(3):705–13.
10. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2073–2087.e2073.
11. Hernandez J.S. Cost-effectiveness of laboratory testing. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(4):440–5. DOI: 10.5858/2003-127-0440-COLT
12. Stinton C., Fraser H., Al-Khudairy L. et al. Testing for lynch syndrome in people with endometrial cancer using immunohistochemistry and microsatellite instability-based testing strategies: A systematic review of test accuracy. *Gynecol Oncol* 2021;160:148–60.
13. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12–39. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230
14. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A. et al. lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022;386(5):437–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330
15. O'Malley D.M., Bariani G.M., Cassier P.A. et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2022;40(7):752–61. DOI: 10.1200/JCO.21.01874
16. Malapelle U., Parente P., Pepe F. et al. Evaluation of microsatellite instability and mismatch repair status in different solid tumors: a multicenter analysis in a real world setting. *Cells* 2021;10:1878.
17. Kurnit K.C., Westin S.N., Coleman R.L. Microsatellite instability in endometrial cancer: New purpose for an old test. *Cancer* 2019;125(13):2154–63. DOI: 10.1002/cncr.32058
18. Alpert L., Pai R.K., Srivastava A. et al. Colorectal carcinomas with isolated loss of PMS2 staining by immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(4):523–8.
19. Pearlman R., Markow M., Knight D. et al. Two-stain immunohistochemical screening for Lynch syndrome in colorectal cancer may fail to detect mismatch repair deficiency. *Mod Pathol* 2018;31(12):1891–900.
20. Graham R.P., Kerr S.E., Butz M.L. et al. Heterogenous MSH6 loss is a result of microsatellite instability within MSH6 and occurs in sporadic and hereditary colorectal and endometrial carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2015;39(10):1370–6.
21. Olave M.C., Graham R.P. Mismatch repair deficiency: The what, how and why it is important. *Genes Chromosomes Cancer* 2022;61(6):314–21. DOI: 10.1002/gcc.23015
22. Avila M., Meric-Bernstam F. Next-generation sequencing for the general cancer patient. *Clin Adv Hematol Oncol* 2019;17(8):447–54.
23. Cho K.R., Cooper K., Croce S. et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) endometrial cancer project: guidelines from the special techniques and ancillary studies group. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(Suppl 1):S114–S122.
24. Duraturo F., Liccardo R., De Rosa M., Izzo P. Genetics, diagnosis and treatment of Lynch syndrome: Old lessons and current challenges. *Oncol Lett* 2019;17(3):3048–54. DOI: 10.3892/ol.2019.9945
25. Favier A., Varinot J., Uzan C. et al. The role of immunohistochemistry markers in endometrial cancer with mismatch repair deficiency: a systematic review. *Cancers (Basel)* 2022;14(15):3783. DOI: 10.3390/cancers14153783
26. Snowsill T.M., Ryan N.A.J., Crosbie E.J. et al. Cost-effectiveness analysis of reflex testing for Lynch syndrome in women with endometrial cancer in the UK setting. *PLoS One* 2019;14:e0221419. DOI: 10.1371/journal.pone.0221419
27. Daniels M.S., Urbauer D.L., Zangeneh A. et al. Outcomes of screening endometrial cancer patients for Lynch syndrome by patient-administered checklist. *Gynecol Oncol* 2013;131:619–23.
28. Oaknin A., Bosse T.J., Creutzberg C.L. et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(9):860–77. DOI: 10.1016/jannonc.2022.05.009
29. NCCN Guidelines Version 1.2022 Endometrial Carcinoma. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
30. Casey L., Singh N. POLE, MMR, and MSI testing in endometrial cancer: proceedings of the ISGyP companion society session at the USCAP 2020 annual meeting. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40(1):5–16.

Участники совещания экспертов:

А. С. Тюляндина, Е. А. Ульрих, Л. А. Коломиец, С. Э. Красильников, А. Г. Кедрова, А. А. Румянцев, Г. А. Раскин, А. И. Нестерова, М. В. Волконский, О. Н. Чуруксаева, А. Ю. Горяинова, В. В. Жаворонкова, В. Н. Дмитриев, С. Т. Назранова, А. В. Шкрадюк, К. С. Волкова, А. И. Арутюнова, С. Н. Куницкая, Л. В. Степура, Т. Г. Золоторева, Е. Б. Шахнович, Е. В. Пономарева, М. А. Строкова, Е. С. Мартынова

ORCID авторов / ORCID of authors

А. С. Тюляндина / A. S. Tyulyandina: <https://orcid.org/0000-0002-6104-7473>

Е. А. Ульрих / E. A. Ulrikh: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>

Л. А. Коломиец / L. A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>

А. Г. Кедрова / A. G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

А. А. Румянцев / A. A. Rumyantsev: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

Г. А. Раскин / G. A. Raskin: <https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>

А. И. Нестерова / A. I. Nesterova: <https://orcid.org/0000-0002-4880-4353>

М. В. Волконский / M. V. Volkonskiy: <https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>

О. Н. Чуруксаева / O. N. Churuksaeva: <https://orcid.org/0000-0003-3439-8830>

А. Ю. Горяинова / A. Yu. Goryainova: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>

В. В. Жаворонкова / V. V. Zhavoronkova: <https://orcid.org/0000-0002-3403-7931>

В. Н. Дмитриев / V. N. Dmitriev: <https://orcid.org/0000-0002-5523-5718>

Л. В. Степура / L. V. Stepura: <https://orcid.org/0000-0002-1008-6085>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Funding. This publication was funded by Eisai Co., Ltd. The authors are fully responsible for the content of the publication and editorial decisions.

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.

