

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Прогностические возможности
разработанной 100-балльной
шкалы у больных раком
молочной железы T1–2N0M0*

*Предиктивная 100-генная
шкала. Анализ диагностической
эффективности
при метастатическом раке
молочной железы.*

Хирургия больных раком яичников

*От предрака до инвазивного
рака шейки матки: возможности
профилактики и особенности
лечения при СПИДе*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

1

2023/том 19

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 .

1
ТОМ 19
'23

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. 2023. Том 19. № 1. 1–152.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42166.
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор».
127273, Москва, Сигнальный
проезд, 19.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.
www.ojrs.abvpress.ru

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)

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

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 (EAF0) 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 ФДПО 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

Ратнани Мурман Семенович, доктор медицины, заведующий отделением онкохирургии ООО «Даугавпилская 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 гемопоэза Централизованного клинико-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ**ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР**

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Кедрова Анна Генриховна, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», заведующая онкологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Кайдарова Диляра 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 ГБУЗ «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 Адель Федоровна, д.м.н., профессора, 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

1 VOL.19
'23

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 "Opukholy 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)
Opukholy Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy. 2023.
Volume 19. No. 1. 1–152.

© PH "ABV-Press", 2023
Pressa Rossii catalogue index:
42166
Printed at the at the Mediacolor
LLC. 19, Signalnyy Proezd,
Moscow, 127273.
3,000 copies. Free distribution.
www.ojrs.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ostapenko, Valery M., Member of the RSOM, Dr. habil., President of Lithuanian Senological Society, Professor of Vilnius University, Head of the Department of Breast Diseases and Oncology, National Cancer Institute (Vilnius, Lithuania)

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

Rodionov, Valeriy V., MD, PhD, Head of the Department of Breast Pathology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

FOREIGN EDITORS

El-Ghazaly, Hesham, Professor of the Clinical Oncology Department, Ain Shams University, President of Breast and Gynecological International Cancer Society (Cairo, Egypt)

Youssef, Omar Zakaria, MD, PhD, Professor of National Cancer Institute of Egypt, Ex-President of Breast Surgery International (Cairo, Egypt)

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

G Y N E C O L O G Y

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, Altai 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)

СО Д Е Р Ж А Н И Е

МАММОЛОГИЯ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Е.А. Трошенков, А.Д. Зикиряходжаев, А.Д. Каприн, Д.С. Малик*
Осложнения при реконструктивно-пластических операциях с использованием алломатериалов у больных раком молочной железы по данным отечественной и мировой литературы 16
- И.А. Гладиллина, И.В. Высоцкая, С.В. Чулкова, А.В. Егорова, М.А. Шабанов, Д.И. Федосеенко, Д.Г. Семичев*
Возможности лучевой терапии в контроле регионарного прогрессирования при раннем раке молочной железы 24
- М.М. Константинова, Р.М. Палтуев*
Тошнота и рвота, индуцированные лекарственной терапией: все ли вопросы поддерживающей терапии решены? 30

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.В. Агаева, А.В. Светлакова, Д.Д. Громов, О.В. Чемакина, Л.Е. Валькова, А.А. Дяченко, Д.В. Богданов, М.Ю. Вальков*
Популяционные факторы прогноза выживаемости при раке молочной железы: анализ по данным Архангельского областного канцер-регистра за 2000–2020 гг. 38
- Д.А. Еналдиева, П.В. Криворотько, Е.Н. Имянитов, Е.К. Жильцова, Р.В. Донских, А.П. Соколенко, Л.Ф. Шайхелисламова, Т.Т. Табагуа, Л.П. Гиголаева, А.В. Комяхов, К.С. Николаев, К.Ю. Зернов, С.С. Ерещенко, Р.М. Палтуев, А.А. Бессонов, А.С. Артемьева, Р.С. Песоцкий, Н.С. Амиров, А.С. Емельянов, В.В. Мортада, Я.И. Бондарчук, В.В. Семиглазов, Т.Ю. Семиглазова, В.Ф. Семиглазов, А.М. Беляев*
Роль препаратов платины и их влияние на полный патологический ответ и прогноз у пациентов с *BRCA*-ассоциированным трижды негативным раком молочной железы после неoadьювантного лечения: опыт одного учреждения 48
- Р.М. Палтуев, А.Г. Кудайбергенова, В.Ф. Семиглазов, А.С. Артемьева, Т.Ю. Семиглазова, А.В. Комяхов, О.А. Вольнищикова, В.В. Клименко, М.М. Урезкова*
Прогностические и предиктивные возможности разработанной 100-балльной шкалы у больных раком молочной железы T1–2N0M0 56
- Р.М. Палтуев, С.Н. Алексахина, А.С. Артемьева, Э.А. Байчоров, С.Ю. Бахарев, А.А. Божок, В.А. Васин, В.И. Владимиров, О.А. Вольнищикова, А.Ю. Воронцов, Е.А. Гайсина, А.А. Гофман, Е.Н. Имянитов, В.В. Клименко, А.В. Комяхов, М.М. Константинова, М.В. Копп, А.Г. Кудайбергенова, И.А. Лалак, Д.Л. Матевосян, Н.М. Муджири, О.В. Полтарева, О.И. Северюкова, В.Ф. Семиглазов, Т.Ю. Семиглазова, М.М. Урезкова, Л.А. Чурилова*
Предиктивная 100-генная шкала. Анализ диагностической эффективности при метастатическом раке молочной железы. 69
- Р.А. Зуков, И.П. Сафонцев, А.В. Зюзюкина, К.Д. Пермьякова, Т.Н. Замай, А.С. Кичкайло*
Анализ заболеваемости раком молочной железы в Красноярском крае 82

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- М.М. Константинова, Р.М. Палтуев*
Можем ли мы улучшить качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями и хроническим болевым синдромом? 90

СО Д Е Р Ж А Н И Е

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- М.Г. Яковлева, Т.В. Городнова, Х.Б. Котив, О.А. Смирнова, О.Е. Лавринович, Н.А. Микая, Ю.Н. Трифанов, К.Д. Гусейнов, Е.В. Бахидзе, И.Е. Мешкова, А.С. Хаджимба, К.С. Козырева, М.А. Шагал, С.А. Тятков, Д.В. Оконечникова, Е.А. Ульрих, А.Ф. Урманчеева, И.В. Берлев*
Прогнозирование исхода циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичника 99
- О.Ю. Севостьянова, Т.А. Обоскалова, Т.В. Чумарная, Е.А. Росюк, С.Р. Беломестнов, Н.Е. Севостьянова*
Эпидемиологические особенности заболеваемости цервикальной интраэпителиальной неоплазией в современном мегаполисе 112
- О.А. Ананина, Л.А. Коломиец, Л.Д. Жуйкова, О.Н. Чуруксаева, А.Л. Чернышова, А.Б. Виллерт, Л.В. Пикалова, В.Ю. Мосолков*
Эффективность вакцинопрофилактики рака шейки матки в Томской области 120
- А.Г. Кедрова, А.О. Шумейкина, С.Э. Красильников, Т.А. Греян, А.С. Мансурова*
Особенности клинического течения рака шейки матки у пациенток, инфицированных вирусом иммунодефицита человека 129

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- А.Ю. Шаманова, В.В. Саевец, С.В. Хохлова, Г.В. Сычугов, К.С. Аристархова, Л.В. Ярина, Ю.В. Ключник*
Перитонеальный глиоматоз при тератоме яичника: краткий обзор литературы и случай из практики 136
- А.В. Чёрная, П.В. Креслова, И.Е. Мешкова, Р.Х. Ульянова, В.В. Гридасов, С.С. Багненко, А.С. Мамонтова, С.А. Тятков, Е.К. Жильцова, Т.Т. Табагуа, Н.С. Попова*
Клинический случай муцинозной карциномы молочной железы у пациентки со злокачественной опухолью тела матки в анамнезе 143

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 151

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

REVIEWS

- E.A. Troshenkov, A.D. Zikiryakhodzhaev, A.D. Kaprin, D.S. Malik*
Complications after reconstructive plastic surgery using allomaterials in patients with breast cancer according to domestic and world literature 16
- I.A. Gladilina, I.V. Vysotskaya, S.V. Chulkova, A.V. Egorova, M.A. Shabanov, D.I. Fedoseenko, D.G. Semichev*
Utility of radiotherapy for the management of local tumor progression in patients with early breast cancer 24
- M.M. Konstantinova, R.M. Paltuev*
Nausea and vomiting induced by pharmacotherapy: have all issues of maintenance therapy been resolved? 30

ORIGINAL REPORTS

- A.V. Agaeva, A.V. Svetlakova, D.D. Gromov, O.V. Chemakina, L.E. Valkova, A.A. Dyachenko, D.V. Bogdanov, M. Yu. Valkov*
Population factors predicting survival in breast cancer: analysis according to the data of the Arkhangelsk Regional Cancer Registry in 2000–2020 38
- D.A. Enaldieva, P.V. Krivorotko, E.N. Imyanitov, E.K. Zhiltsova, R.V. Donskikh, A.P. Sokolenko, L.F. Shaykhelislamova, T.T. Tabagua, L.P. Gigolaeva, A.V. Komyakhov, K.S. Nikolaev, K. Yu. Zernov, S.S. Ereshchenko, R.M. Paltuev, A.A. Bessonov, A.S. Artemyeva, R.S. Pesotskiy, N.S. Amirov, A.S. Emelyanov, V.V. Mortada, Ya.I. Bondarchuk, V.V. Semiglazov, T. Yu. Semiglazova, V.F. Semiglazov, A.M. Belyaev*
The role of platinum-based antineoplastic drugs and their impact on complete pathological response and prognosis in patients with *BRCA*-associated triple-negative breast cancer after neoadjuvant treatment: a single institution experience 48
- R.M. Paltuev, A.G. Kudaybergenova, V.F. Semiglazov, A.S. Artemyeva, T. Yu. Semiglazova, A.V. Komyakhov, O.A. Volynshchikova, V.V. Klimenko, M.M. Urezkova*
Prognostic and predictive value of a novel 100-point scale in patients with T1–2N0M0 breast cancer 56
- R.M. Paltuev, S.N. Aleksakhina, A.S. Artemyeva, E.A. Baychorov, S. Yu. Bakharev, A.A. Bozhok, V.A. Vasin, V.I. Vladimirov, O.A. Volynshchikova, A.Y. Vorontsov, E.A. Gaysina, A.A. Hoffman, E.N. Imyanitov, V.V. Klimenko, A.V. Komyakhov, M.M. Konstantinova, M.V. Kopp, A.G. Kudaybergenova, I.A. Lalak, D.L. Matevosyan, N.M. Mudzhiri, O.V. Poltareva, O.I. Sevryukova, V.F. Semiglazov, T. Yu. Semiglazova, M.M. Urezkova, L.A. Churilova*
Predictive multigenic scale. Analysis of own results in metastatic breast cancer 69
- R.A. Zukov, I.P. Safontsev, A.V. Zyuzuyukina, K.D. Permyakova, T.N. Zamay, A.S. Kichkaylo*
Analysis of the incidence of breast cancer in the Krasnoyarsk Territory 82

CLINICAL CASE

- M.M. Konstantinova, R.M. Paltuev*
Cancer patients with chronic pain syndrome: can we improve their quality of life? 90

C O N T E N T S

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- M.G. Yakovleva, T.V. Gorodnova, Kh.B. Kotiv, O.A. Smirnova, O.E. Lavrinovich, N.A. Mikaya, Yu.N. Trifanov, K.D. Guseynov, E.V. Bakhidze I., I.E. Meshkova, A.S. Khadjimba, K.S. Kozyreva, M.A. Shagal, S.A. Tyatkov, D.V. Okonechnikova, E.A. Ulrich, , A.F. Urmancheeva, I.V. Berlev*
Predicting the outcome of cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer 99
- O.Yu. Sevostyanova, T.A. Oboskalova, T.V. Chumarnaya, E.A. Rosyuk, S.R. Belomestnov, N.E. Sevostyanova*
Epidemiological features of the incidence of cervical intraepithelial neoplasia in the modern megapolis 112
- O.A. Ananina, L.A. Kolomiets, L.D. Zhuykova, O.N. Churuksaeva, A.L. Chernyshova, A.B. Villert, L.V. Pikalova, V.Yu. Mosolkov*
Efficacy of HPV vaccine in preventing cervical cancer in the Tomsk region 120
- A.G. Kedrova, A.O. Shumeykina, S.E. Krasilnikov, T.A. Greyan, A.S. Mansurova*
Clinical characteristics of cervical cancer in patients infected with human immunodeficiency virus 130

CLINICAL CASE

- A.Yu. Shamanova, V.V. Saevets, S.V. Khohlova, G.V. Sychugov, K.S. Aristarkhova, L.V. Yarina, Yu.V. Klyuchnik*
Peritoneal gliomatosis in ovarian teratoma: a brief review of the literature and a case report 136
- A.V. Chernaya, P.V. Kreslova, I.E. Meshkova, R.Kh. Ulyanova, V.V. Gridasov, S.S. Bagnenko, A.S. Mamontova, S.A. Tyatkov, E.K. Zhiltsova, T.T. Tabagua, N.S. Popova*
Clinical case of mucinous breast cancer in a patient with endometrial cancer in anamnesis 143

INFORMATION FOR AUTHORS 151

Осложнения при реконструктивно-пластических операциях с использованием алломатериалов у больных раком молочной железы по данным отечественной и мировой литературы

Е.А. Трошенков¹, А.Д. Зикиряходжаев¹⁻³, А.Д. Каприн^{1,3}, Д.С. Малик⁴

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 (Сеченовский университет) Минздрава России; Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

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

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

Контакты: Евгений Алексеевич Трошенков 7783949@mail.ru

Цель работы – провести обзор современной литературы, посвященной изучению и оценке хирургических осложнений после реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы.

Поиск соответствующих источников был осуществлен в системах PubMed, Cochrane Library, E-library, изучены публикации за период с 2013 по 2022 г., 38 из которых были использованы для написания данного обзора.

Не вызывает сомнений тот факт, что развитие осложнений при реконструктивно-пластических операциях может влиять на качество жизни пациенток, несмотря на попытки по устранению осложнений. Поэтому более детальное изучение характера, причин, способов устранения осложнений позволит хирургам-онкологам, пластическим хирургам правильно оценивать недостатки и преимущества различных методик хирургического лечения рака молочной железы и, соответственно, проводить персонализированный подход при выборе объема хирургического лечения.

На основании проанализированной зарубежной и отечественной литературы установлено, что выбор методики реконструкции молочной железы должен определяться отдельно для каждого клинического случая. Риски, преимущества и недостатки каждой методики должны учитываться и рассматриваться для каждой отдельной клинической ситуации.

Ключевые слова: рак молочной железы, реконструктивно-пластические операции, хирургические осложнения

Для цитирования: Трошенков Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Каприн А.Д., Малик Д.С. Осложнения при реконструктивно-пластических операциях с использованием алломатериалов у больных раком молочной железы по данным отечественной и мировой литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):16–23. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-18-1-16-23

Complications after reconstructive plastic surgery using allomaterials in patients with breast cancer according to domestic and world literature

E.A. Troshenkov¹, A.D. Zikiryakhodzhaev¹⁻³, A.D. Kaprin^{1,3}, D.S. Malik⁴

¹P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 32-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

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

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

Contacts: Evgeniy Alekseevich Troshenkov 7783949@mail.ru

Aim of this work is to review the current literature on the study and evaluation of surgical complications after reconstructive plastic surgery in patients with breast cancer.

The search for relevant sources was carried out in PubMed, Cochrane Library, E-library systems, publications from 2013 to 2022 were studied, 38 of which were used to write this review.

There is no doubt that the development of complications during reconstructive plastic surgery can affect the quality of life of patients, despite attempts to eliminate them. Therefore, a more detailed study of the nature, causes, and ways to eliminate complications will allow oncologists and plastic surgeons to correctly assess the disadvantages and advantages of various methods of surgical treatment of breast cancer, and, accordingly, to conduct a personalized approach when choosing the volume of surgical treatment.

Based on the analyzed world and domestic literature, it was found that the choice of breast reconstruction technique should be determined separately for each clinical case. The risks, advantages and disadvantages of each technique must be taken into account and considered for each individual clinical situation.

Keywords: breast cancer, reconstructive plastic surgery, surgical complications

For citation: Troshenkov E. A., Zikiryakhodzhaev A. D., Kaprin A. D., Malik D. S. Complications after reconstructive plastic surgery using allomaterials in patients with breast cancer according to domestic and world literature. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(1):16–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-16-23

Оценка частоты и характера хирургических осложнений при онкопластических и реконструктивно-пластических операциях является предметом изучения во многих исследованиях. На основании проведенного в 2016 г. систематического обзора была изучена взаимосвязь между хирургическими осложнениями и качеством жизни больных. Из 50 исследований, включенных в анализ, в 32 авторы отметили значительное ухудшение качества жизни пациентов и развитие других психосоциальных нарушений, имеющих тенденцию к длительной персистенции при развитии хирургических осложнений, по сравнению с группой пациентов, у которых таковых не было зарегистрировано в раннем и позднем послеоперационных периодах [1].

Не вызывает сомнений тот факт, что развитие хирургических осложнений при реконструктивно-пластических операциях может влиять на качество жизни пациенток, несмотря на попытки по устранению осложнений. Поэтому более детальное изучение характера, причин, способов устранения осложнений позволило бы хирургам правильно оценить недостатки и преимущества различных методик хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ).

Инфицирование послеоперационной раны при реконструктивно-пластических операциях с использованием имплантатов является сложной и актуальной проблемой [2–4]. Проведенный Е. М. Кобраеи и соавт. систематический обзор, в который были включены 25 исследований, продемонстрировал, что наиболее часто встречающимися (68,6 % случаев) бактериями при инфицировании эндопротеза являются грамположительные (*Staphylococcus*, *Pseudomonas*). Инфицирование в раннем послеоперационном периоде, проведение дистанционной лучевой терапии, укрытие нижнего склона ацеллюлярным дермальным матриксом ассо-

цируются с более низкой частотой положительных результатов при бактериологическом посеве. Напротив, при проведении химиотерапии частота выявления микроорганизмов оказалась значительно выше по сравнению с той группой пациентов, которые не получали лекарственную терапию [5].

Несомненно, развитие хирургических осложнений в реконструктивно-пластической хирургии молочной железы может быть вызвано широким спектром факторов. Так, А. К. Alderman [6] в 2017 г. представил результаты исследования, целью которого было определение независимых интраоперационных факторов риска, влияющих в дальнейшем на возможное появление осложнений после реконструкции молочной железы. Установлено, что увеличение объема кровопотери на каждые 10 мл статистически значимо коррелирует с риском развития общих ранних осложнений ($p = 0,017$): серомы ($p = 0,037$), поздних местных общих осложнений ($p = 0,024$), липонекрозов ($p = 0,031$) и реопераций ($p = 0,010$). Увеличение продолжительности операции на каждые 10 мин достоверно повышало риск развития осложнений в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,019$) (табл. 1, 2).

Так, в своем исследовании В. Fisher провел оценку хирургических осложнений различных вариантов 243 одномоментных реконструкций молочной железы [7]. Общая частота осложнений, включая послеоперационные вентральные грыжи после реконструкции TRAM-лоскутом, липонекрозы, капсульные контрактуры, разрывы имплантатов, составила 27,6 %. Частота реопераций при этом была относительно низкой – 6,6 %. На основании многофакторного анализа установлено, что статистически значимыми факторами, при которых отмечалась наиболее высокая корреляция развития осложнений, явились сахарный диабет (отношение

Таблица 1. Зависимость частоты краткосрочных и долгосрочных хирургических осложнений от объема кровопотери во время операции [6]
Table 1. Correlation between the incidence of early/late postoperative complications and intraoperative blood loss [6]

Вид осложнения Complication	Число случаев Number of cases	<i>p</i>
Ранние (≤30 дней после операции) Early (≤30 days postoperatively)		
Липонекроз Liponecrosis	26	≤0,001
Инфицирование Infection	80	0,040
Некроз кожного лоскута Skin flap necrosis	41	0,032
Гематома Hematoma	26	0,277
Серома Seroma	40	0,024
Расхождение швов Wound dehiscence	9	0,302
Количество реопераций Number of repeated surgeries	76	≤0,001
Поздние (≥30 дней после операции) Late (≥30 days postoperatively)		
Инфицирование Infection	57	0,213
Липонекроз Liponecrosis	19	0,011
Некроз кожного лоскута Skin flap necrosis	8	0,306
Гематома Hematoma	2	0,905
Расхождение швов Wound dehiscence	9	0,434
Серома Seroma	4	0,339
Коррекция косметических дефектов Correction of cosmetic defects	301	0,793

Таблица 2. Зависимость частоты краткосрочных и долгосрочных хирургических осложнений от длительности операции [6]
Table 2. Correlation between the incidence of early/late postoperative complications and duration of surgery [6]

Вид осложнения Complication	Число случаев Number of cases	<i>p</i>
Ранние (≤30 дней после операции) Early (≤30 days postoperatively)		
Липонекроз Liponecrosis	26	≤0,001
Инфицирование Infection	80	≤0,001
Некроз кожного лоскута Skin flap necrosis	41	0,483
Гематома Hematoma	26	0,252
Серома Seroma	40	0,102
Расхождение швов Wound dehiscence	9	0,302
Количество реопераций Number of repeated surgeries	76	≤0,001
Поздние (≥30 дней после операции) Late (≥30 days postoperatively)		
Инфицирование Infection	57	0,269
Липонекроз Liponecrosis	19	0,003
Некроз кожного лоскута Skin flap necrosis	8	0,010
Гематома Hematoma	2	0,187
Расхождение швов Wound dehiscence	9	0,808
Серома Seroma	4	0,999
Коррекция косметических дефектов Correction of cosmetic defects	301	0,680

шансов (ОШ) 5,21; $p = 0,022$) и ожирение (ОШ 5,80; $p = 0,016$). Авторами установлено, что предпочтение отдавалось реконструкции с использованием аутологических лоскутов по сравнению с имплантатами [7]. Напротив, R. Laporta (2017) и E.G. Wilkins (2018) [8, 9] отметили тенденцию к большей частоте реконструкции с использованием силиконовых эндопротезов. E.G. Wilkins проанализировал характер и частоту раз-

вития осложнений после реконструктивно-пластических операций среди 2234 больных РМЖ. Установлено, что частота осложнений была выше после реконструкции с использованием торакодорсального лоскута (ОШ 1,95; $p = 0,026$), TRAM-лоскута (transverse rectus abdominis myocutaneous flap) (ОШ 1,89; $p = 0,025$), DIEP-лоскута (deep inferior epigastric artery perforator flap) (ОШ 2,22; $p < 0,001$) (табл. 3). Отмечена корреляция

Таблица 3. Частота хирургических осложнений в зависимости от методики выполнения реконструкции молочной железы в течение 1 года после операции [8]**Table 3.** Incidence of postoperative complications depending on the technique of breast reconstruction within 1 year after surgery [8]

Вид осложнения Complication	Имплантат/экспандер (n = 1615) Implant/expander (n = 1615)	TRAM (n = 97)	DIEP (n = 365)	Торакодорсальный лоскут (n = 73) Thoracodorsal flap (n = 73)	p
Гематома Hematoma	56 (3,5)	4 (4,1)	22 (6,0)	3 (4,1)	0,706
Расхождение швов Wound dehiscence	26 (1,6)	1 (1,0)	13 (3,6)	1 (1,4)	0,425
Инфицирование Infection	162 (10,0)	4 (4,1)	14 (3,8)	6 (8,2)	0,005
Некроз кожного чехла Skin flap necrosis	107 (6,6)	6 (6,2)	28 (7,7)	4 (5,5)	0,916
Серома Seroma	47 (2,9)	0	3 (0,8)	2 (2,7)	0,055
Капсулярная контрактура Capsular contracture	13 (0,8)	–	–	1 (1,4)	0,716
Разрыв имплантата Implant rupture	18 (1,1)	–	–	0 (0,0)	1,000
Частичный некроз Partial necrosis	–	5 (5,2)	9 (2,5)	1 (1,4)	0,153
Тотальный некроз Total necrosis	–	2 (2,1)	5 (1,4)	0	0,804
Липонекроз Liponecrosis	–	5 (5,2)	33 (9,0)	0	0,017
Гематома донорской зоны Hematoma in the donor area	–	0	10 (2,7)	0	0,121
Расхождение швов донорской зоны Wound dehiscence in the donor area	–	3 (3,1)	31 (8,5)	0	0,001
Инфицирование донорской зоны Infection in the donor area	–	2 (2,1)	12 (3,3)	2 (2,7)	0,587
Некроз донорской зоны Necrosis in the donor area	–	2 (2,1)	19 (5,2)	0	0,065
Липонекроз донорской зоны Liponecrosis in the donor area	–	0	7 (1,9)	0	7 (1,9)
Серома донорской зоны Seroma in the donor area	–	2 (2,1)	19 (5,2)	14 (19,2)	<0,001
Послеоперационные грыжи Postoperative hernias	–	3 (3,1)	6 (1,6)	0	0,134
Тромбоз глубоких вен Deep vein thrombosis	5 (0,3)	1 (1,0)	1 (0,3)	1 (1,4)	0,274
Тромбоэмболия легочной артерии Pulmonary embolism	4 (0,3)	2 (2,1)	4 (1,1)	0	0,039

между пожилым возрастом, высоким индексом массы тела, проведением лучевой терапии, двусторонней реконструкции и высоким риском развития осложнений.

Авторы предыдущих исследований сообщают о различной частоте развития хирургических осложнений [10]. Так, например, общая частота осложнений после реконструкций с использованием силиконовых имплантатов варьировала от 5,8 до 52 % [11]. Возможной причиной такого расхождения могут быть различия в дизайне исследования, длительности наблюдения или популяции пациентов.

D. R. Srinivasa в 2020 г. представила интересное исследование, посвященное изучению влияния индекса массы тела на результаты реконструкции молочной железы силиконовым эндопротезом и аутологичными лоскутами [12]. В исследование было включено 2259 пациентов (1625 реконструкций с использованием эндопротезов, 634 – с использованием аутологичных лоскутов). Установлено, что женщины с ожирением II–III степени имели более высокий риск развития осложнений как в группе реконструкций с использованием имплантатов (ОШ 1,66; $p = 0,03$), так и в группе аутологичных реконструкций (ОШ 3,35; $p < 0,001$). У пациенток с ожирением II–III степени (ОШ 3,30; $p = 0,001$) отмечена наиболее высокая частота неудачных эстетических результатов реконструкций молочной железы имплантатами. Однако для данной группы больных индекс массы тела не оказал существенного влияния на результат операции с использованием аутологичных лоскутов.

Одномоментная одноэтапная реконструкция (DTI) по сравнению с двухэтапными имеет, несомненно, ряд преимуществ, а именно отсутствие необходимости выполнения повторной операции и длительного периода времени для раскачивания тканевого экспандера, соответственно, такие вмешательства требуют меньше необходимых визитов к врачу, что повышает качество жизни пациенток [13]. Однако при DTI-реконструкции чаще развивается некроз кожного чехла, требующий выполнения повторного оперативного вмешательства, в том числе замены имплантата, что ставит под угрозу хороший и отличный эстетический результат реконструкции, ухудшает качество жизни пациенток, способствует отсрочке начала адъювантного лечения и увеличению экономических затрат на лечение [14–16]. Таким образом, данные аспекты должны обсуждаться с пациенткой при планировании объема операции, врач-хирург должен сделать выбор в пользу той методики реконструкции, которая коррелирует с более низкой частотой реопераций, хирургических осложнений [17].

Одним из статистически значимых факторов, влияющих на развитие осложнений после реконструктивно-пластических операций на молочной железе, является проведение дистанционной лучевой терапии.

J. H. Yun и соавт. провели метаанализ и систематический обзор, посвященный изучению влияния лучевой терапии при различных вариантах реконструкций молочной железы [18]. Авторы отметили, что в связи с повышением частоты проведения лучевой терапии, а также растущей доказательной базой онкологической безопасности первостепенное значение приобретает оптимальная интеграция дистанционной лучевой терапии и реконструктивно-пластических операций на молочной железе. Риски, преимущества и недостатки каждой методики должны учитываться и рассматриваться для каждой отдельной клинической ситуации.

Исследование L. Rella показало, что лучевая терапия не оказывает статистически значимого влияния на развитие осложнений при DTI-реконструкции [19]. J. Roostaeian (2011) и E. Hansson (2021) установили, что одномоментная реконструкция молочной железы с использованием силиконовых эндопротезов является безопасной методикой, позволяющей достичь хороших эстетических результатов, но при тщательном отборе кандидатов. Авторы рекомендуют проявлять осторожность при планировании объема и выбора методики операции у больных с проведением лучевой терапии в анамнезе, большим размером молочных желез [20, 21]. Y. Huang сообщил, что комбинированная реконструкция молочной железы (с использованием силиконового эндопротеза и укрытием имплантата аутологичным лоскутом) является успешной вне зависимости от проведения лучевой терапии [4]. M. Saheb-Al-Zamani, используя базу данных National Surgical Quality Improvement Program, провела исследование, в результате которого установила, что вероятность развития клинически значимых осложнений после одномоментной реконструкции с использованием имплантата выше в 2 раза по сравнению с отсроченными реконструкциями (ОШ 1,72; $p < 0,01$) [22].

S. A. Razavi и соавт. сообщают, что некроз кожных лоскутов после подкожных мастэктомий с одномоментной реконструкцией также является часто встречающимся осложнением. Авторами отмечено, что некротизирование кожных лоскутов произошло в 31,5 % случаев, некроз соска – в 38 %. В 37 случаях раны зажили без осложнений, в 1,6 % случаев потребовалось выполнение реопераций. Масса удаленной ткани молочной железы > 279 г, реконструкция тканевым экспандером, расстояние от яремной вырезки до соска были предикторами некротизирования сосков [23].

В 2022 г. были опубликованы результаты тайваньского исследования, где реконструкция молочной железы с использованием алломатериалов являлась одной из наиболее распространенных методик. Авторами изучены и оценены результаты реконструктивно-пластических операций за период с 2006 по 2020 г. Общая частота осложнений составила 34 %, среди которых

наиболее часто встречающимся было инфицирование послеоперационной раны (21,8 %). Согласно опроснику Breast-Q усредненный показатель удовлетворенности реконструкцией составил 69,78 балла [24].

R. Laporta и соавт. изучили результаты и частоту осложнений после подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом или аутологичными лоскутами [8]. В исследование были включены 288 больных РМЖ, которым выполнены 369 подкожных мастэктомий, из которых 81 (28,1 %) были двусторонними. Общая частота осложнений составила 13,5 % со средним периодом наблюдения 47,9 мес. Частичный и тотальный некроз кожного лоскута, некроз сосково-ареолярного комплекса отмечены в 39 (78 %) и 10 (20 %) случаях соответственно. Объем имплантата и объем проведения лучевой терапии были статистически значимыми предикторами развития осложнений (ОШ 10,14; 95 % доверительный интервал (ДИ) 3,99–27,01 и ОШ 3,13; 95 % ДИ 1,64–6,33).

Согласно результатам исследований отечественных авторов (А.Д. Зикиряходжаев, 2015), наименьшая частота осложнений достигнута при двухэтапных реконструкциях, а достоверно значимыми факторами риска являются лучевая терапия и проведение адьювантной полихимиотерапии [25].

В работе А.Д. Зикиряходжаева (2015) отмечено, что основным фактором развития послеоперационных осложнений является инфицирование, которое чаще всего приводит к некрозу (частичному или тотальному) сосково-ареолярного комплекса [25]. О.С. Ходорович и соавт. в 2020 г. опубликовали обзор литературы, посвященный оценке влияния лучевой терапии на результаты при реконструктивно-пластических операциях. Авторы отметили, что оптимальными показателями для достижения хороших эстетических результатов реконструкций молочной железы с последующим проведением лучевой терапии является индекс массы тела <30 и возраст больных моложе 50 лет. Увеличение частоты инфицирования послеоперационной раны наблюдалось при выполнении реконструкции (2-го этапа – замены экспандера на имплантат) в течение 4 мес после завершения лучевой терапии, а риск развития капсулярных контрактур повышался при выполнении реконструкции спустя 4 мес после завершения лучевой терапии [26].

Д.П. Ларионов и соавт. представили результаты обзора литературы, посвященного изучению причин развития капсулярных контрактур при реконструктивных операциях у больных РМЖ и способов их коррекции. Установлено, что одним из ведущих факторов развития капсулярных контрактур является проведение лучевой терапии (15–50 % против 0–20 % без лучевой терапии). Авторами выделены 3 подхода к коррекции данного осложнения: укрытие нижнего склона

ацеллюлярным дермальным матриксом, формирование нового субпекторального кармана без удаления капсулы и использование липофилинга [27].

М.Ю. Власова и А.Д. Зикиряходжаев в 2020 г. представили результаты собственного исследования, посвященного оценке осложнений при ДТИ-реконструкциях с препекторальной установкой эндопротеза у больных РМЖ. Авторами установлено, что наиболее частыми осложнениями были капсулярная контрактура по J.L. Baker III–IV степени (20,6 %) и длительная серома (18,6 %). Кроме того, достоверно значимым фактором риска развития капсулярной контрактуры является лучевая терапия (29,1 % против 5,4 % без лучевой терапии, $p < 0,001$). Однако авторы резюмируют, что препекторальная реконструкция молочных желез может использоваться как альтернатива субпекторальной реконструкции при первично-операбельных формах РМЖ, но при достаточном “pinch test” [28].

На сегодняшний день одномоментная реконструкция молочной железы с препекторальной установкой силиконового эндопротеза стала широко распространенной методикой, одним из основных преимуществ которой является сохранение большой грудной, малой грудной и передней зубчатой мышц. Эта методика позволяет предотвратить развитие такого осложнения, как анимационная деформация, характеризующаяся движением молочных желез при сокращении большой грудной мышцы [29, 30].

Однако с течением времени и под тяжестью имплантата верхний склон реконструированной молочной железы атрофируется, что в сочетании с истончением кожи и подкожной жировой клетчатки может привести к видимой волнистости эндопротеза. Таким образом, данное осложнение реже встречается у пациенток с высоким индексом массы тела [31]. Так, R. Vidya в 2019 г. представил собственное исследование, в котором были оценены результаты реконструкций у 50 пациенток. Риплинг I степени отмечен у 45 больных, II степени – у 3, III степени – у 1, IV степени – у 1 пациентки (табл. 4). Авторы сообщили, что выраженный риплинг отмечался у пациенток с низким индексом массы тела (<20) и низким “pinch test” (<2 см) [32]. Всем пациенткам с риплингом было предложено оперативное вмешательство. Двум пациенткам с риплингом II степени и 1 пациентке с риплингом III степени выполнен липофилинг, а в 1 случае при риплинге IV степени проведена замена имплантата [33].

Несмотря на то, что в реконструктивной хирургии молочной железы широко используются синтетические сетки и матрицы, научных данных касательно рисков и преимуществ их использования не так много. Исследования показали, что частота осложнений выше при использовании биологических матриксов по сравнению с укрытием имплантата мышечным карманом [34]. Согласно исследованию D. Gschwantler-Kaulich,

Таблица 4. Классификация риплинга после препекторальной одномоментной реконструкции у больных раком молочной железы
Table 4. Classification of rippling after prepectoral simultaneous reconstruction in breast cancer patients

Степень Grade	Описание Description	Тактика ведения Management strategy
I	Нет видимых признаков риплинга как в состоянии покоя, так и в процессе движения No evidence of rippling seen both at rest and with movement	Вмешательство не требуется Requires no intervention
II	Риплинг ощущается при пальпации Rippling is felt on palpation	Возможно предложить пациентке вмешательство с целью коррекции The patient can be offered correction
III	Умеренный риплинг в покое и в процессе движения Moderate rippling visualised with movement and at rest	Необходимо вмешательство с целью коррекции Requires correctional intervention
IV	Выраженный риплинг, вызывающий деформацию молочной железы как в покое, так и во время движения Severe rippling causing gross deformity both at rest and with movement	Необходимо вмешательство с целью коррекции Requires correctional intervention

при использовании биологических матриксов риск потери имплантатов выше, чем при использовании синтетических [35].

Е. Hansson в 2021 г. опубликовала довольно интересные результаты исследования, посвященного сравнительной оценке частоты развития осложнений в течение года после реконструкции молочной железы с использованием биологических и синтетических сеток. Наиболее частым осложнением было образование серомы, что составило 38 % в группе реконструкций с использованием биологических сеток и 3,8 %

в группе реконструкций с использованием синтетических сеток ($p = 0,011$). Более высокая частота потери имплантата отмечена также в группе биологических сеток (8,5 % против 2 %, $p = 0,083$) [21].

На основании проанализированной зарубежной и отечественной литературы установлено, что выбор методики реконструкции молочной железы должен определяться отдельно для каждого клинического случая. Риски, преимущества и недостатки каждой методики должны учитываться и рассматриваться для каждой отдельной клинической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bertozzi N. One-stage immediate breast reconstruction: a concise review. *Bio Med Res Int* 2017. DOI: 10.1155/2017/6486859
- Cirier J. Impact of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in invasive breast cancer according to molecular subtype. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017;10(45):535–44. DOI: 10.1016/j.gofs.2017.08.002
- Foster R.S., Farwell M.E., Costanza M.C. Breast-conserving surgery for breast cancer: Patterns of care in a geographic region and estimation of potential applicability. *Ann Surg Oncol* 1995;3(2):275–80. DOI: 10.1007/BF02307035
- Huang Y., Sanz J., Rodríguez N. et al. Effects of radiation on toxicity, complications, revision surgery and aesthetic outcomes in breast reconstruction: An argument about timing and techniques. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2021;12(74):3316–23. DOI: 10.1016/j.bjps.2021.05.027
- Kobraei E.M., Cauley R., Gadd M. et al. Avoiding breast animation deformity with pectoralis-sparing subcutaneous direct-to-implant breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016;5(4):1–5. DOI: 10.1097/GOX.0000000000000681
- Alderman A.K. Complications in postmastectomy breast reconstruction: two-year results of the Michigan breast reconstruction outcome study. *Plast Reconstr Surg* 2020;109(7):2265–74. DOI: 10.1097/00006534-200206000-00015
- Fisher B. Transmigration of lymph node by tumor cells. *Science* 1966;152(727):1397, 1398. DOI: 10.1126/science.152.3727.1397
- Laporta R. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: clinical outcomes and risk factors related complications. *J Plast Surg Hand Surg* 2017;6 (51):427–35. DOI: 10.1080/2000656X.2017.1303500
- Wilkins E.G. Complications in Postmastectomy Breast Reconstruction. *Ann Surg* 2018;1(267):164–70. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002033
- Barnea Y. Oncoplastic reduction using the vertical scar superior-medial pedicle pattern technique for immediate partial breast reconstruction. *Canad J Surg* 2014;4(57). DOI: 10.1503/cjs.031213
- Jagsi R. Impact of radiotherapy on complications and patient-reported outcomes after breast reconstruction. *J Nat Cancer Inst* 2018;2(110):157–65. DOI: 10.1093/jnci/djx148
- Srinivasa D.R. Obesity and breast reconstruction: complications and patient-reported outcomes in a multicenter, prospective study. *Plast Reconstr Surg* 2020;3(145):481e–490e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000006543
- Adamson K. Neoadjuvant chemotherapy does not increase complications in oncoplastic breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2019;9(26):2730–7. DOI: 10.1245/s10434-019-07408-6
- Arslanov K.S. Remedial surgery and possible complications after reconstructive plastic interventions into the breast. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A.Gertsena* 2015;4(4):12.
- Eaton B.R. Local recurrence patterns in breast cancer patients treated with oncoplastic reduction mammoplasty and radiotherapy.

- Ann Surg Oncol 2014;1(21):93–9. DOI: 10.1245/s10434-013-3235-8
16. Lee C.-C. Long-term complications and patient-reported outcomes after alloplastic breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2022;1(88):S78–S84. DOI: 10.1097/SAP.0000000000003114
 17. Haloua M.H. A systematic review of oncoplastic breast-conserving surgery: Current weaknesses and future prospects. *Ann Surg* 2013;4(257):609–20. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182888782
 18. Yun J.H., Diaz R., Orman A.G. Breast reconstruction and radiation therapy. *Cancer Control* 2018;1(25):1–7. DOI: 10.1177/1073274818795489
 19. Rella L. MRI evaluation of post-mastectomy irradiated breast implants: Prevalence and analysis of complications. *Clin Radiol* 2015;9(70):948–53. DOI: 10.1016/j.crad.2015.04.018
 20. Roostaeian J. Immediate placement of implants in breast reconstruction: Patient selection and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2011;4(127):1407–16. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318208d0ea
 21. Hansson E. First-year complications after immediate breast reconstruction with a biological and a synthetic mesh in the same patient: a randomized controlled study. *J Surg Oncol* 2021;1(123):80–8. DOI: 10.1002/jso.26227
 22. Saheb-Al-Zamani M. Early postoperative complications from national surgical quality improvement program. *Ann Plast Surg* 2020;3(86):S159–S164. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002590
 23. Razavi S.A., Hart A.L., Carlson G.W. Ischemic complications after bilateral nipple-sparing mastectomy and implant-based reconstruction: a critical analysis. *Ann Plast Surg* 2021;86(6S Suppl 5):S526–S531. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002703
 24. Sugawara E., Nikaïdo H. Properties of AdeABC and AdeIJK efflux systems of *Acinetobacter baumannii* compared with those of the AcrAB-TolC system of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;12(58):7250–7. DOI: 10.1128/AAC.03728-14
 25. Зи́крия́ходжаев А.Д. Осложнения отсроченных реконструктивно-пластических операций после радикальной мастэктомии. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2015;(2):31–4. Zikiryakhodzhaev A.D. Complications of delayed reconstructive plastic surgery after radical mastectomy. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of the female reproductive system* 2015;(2):31–4. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-2-31-34
 26. Ходорович О.С., Калинина-Масри А.А., Канахина Л.Б. и др. Реконструктивно-пластические операции с использованием экспандера/импланта и лучевой терапии при раке молочной железы. *Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики* 2020;1(20):1–14. Khodorovich O.S., Kalinina-Masri A.A., Kanakhina L.B. et al. Reconstructive plastic surgery using an expander/implant and radiation therapy for breast cancer. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiation Radiology* 2020;1(20):1–14. (In Russ.)
 27. Ларионов Д.П., Зи́крия́ходжаев А.Д., Рассказова Е.А. Капсулярная контрактура как осложнение эндопротезирования молочных желез после реконструктивно-пластических операций при раке молочной железы. *Врач* 2020;44–9. Larionov D.P., Zikiryakhodzhaev A.D., Rasskazova E.A. Capsular contracture as a complication of breast arthroplasty after reconstructive plastic surgery for breast cancer. *Vrach = Doctor* 2020;44–9. (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2020-11-08
 28. Власова М.Ю., Зи́крия́ходжаев А.Д. Осложнения после одномоментной препекторальной реконструкции имплантатами с полиуретановым покрытием при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;(16):12–20. Vlasova M.Yu., Zikiryakhodzhaev A.D. Complications after one-stage prepectoral reconstruction with polyurethane-coated implants in breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of the female reproductive system* 2020(16):12–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-20
 29. Colwell A.S. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: Predictors of complications, reconstruction outcomes, and 5-year trends. *Plast Reconstr Surg* 2014;3(133):496–506. DOI: 10.1097/01.prs.0000438056.67375.75
 30. Kim S.Y., Bang S.I. Impact of acellular dermal matrix (ADM) use under mastectomy flap necrosis on perioperative outcomes of prosthetic breast reconstruction. *Aesthet Plast Surg* 2017;2(41):275–81. DOI: 10.1007/s00266-017-0794-2
 31. Hillberg N.S. Delay of adjuvant radiotherapy due to postoperative complications after oncoplastic breast conserving surgery. *Breast* 2018;(39):110–6. DOI: 10.1016/j.breast.2018.04.005
 32. Vidya R. Rippling associated with pre-pectoral implant based breast reconstruction: a new grading system. *World J Plast Surg* 2019;3(8):311–5. DOI: 10.29252/wjps.8.3.311
 33. Banuelos J. Microbiology of implant-based breast reconstruction infections: a systematic review. *Ann Plast Surg* 2020;2(85):194–201. DOI: 10.1097/SAP.0000000000001974
 34. Bennett K.G. Comparison of 2-year complication rates among common techniques for postmastectomy breast reconstruction. *JAMA Surg* 2018;10(153):901–8. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.1687
 35. Gschwantler-Kaulich D. Mesh versus acellular dermal matrix in immediate implant-based breast reconstruction – a prospective randomized trial. *Eur J Surg Oncol* 2016;5(42):665–71. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.02.007

Вклад авторов

А.Д. Зи́крия́ходжаев: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;

Е.А. Трошенко́в: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи;

А.Д. Каприн, Д.С. Малик: разработка концепции и дизайна исследования.

Authors' contributions

A.D. Zikiryakhodzhaev: development of the concept and design of the study, editing of the article;

E.A. Troshenkov: development of the concept and design of the study, writing the article;

A.D. Kaprin, D.S. Malik: development of the concept and design of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Трошенко́в / E.A. Troshenkov: <https://orcid.org/0000-0003-2136-5028>

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

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 interests.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 19.01.2023. **Принята к публикации:** 17.02.2023.

Article submitted: 19.01.2023. **Accepted for publication:** 17.02.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-24-29



Возможности лучевой терапии в контроле регионарного прогрессирования при раннем раке молочной железы

И.А. Гладиллина^{1, 2}, И.В. Высоцкая³, С.В. Чулкова^{1, 2}, А.В. Егорова², М.А. Шабанов¹, Д.И. Федосеенко¹, Д.Г. Семичев²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

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

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

Контакты: Ирина Анатольевна Гладиллина 0152@mail.ru

Общепринятым стандартом в хирургии раннего рака молочной железы (РМЖ) в настоящее время является органосохраняющая операция с последующей дистанционной лучевой терапией и системной терапией. Согласно результатам исследований, органосохраняющие операции имеют преимущество по показателям общей выживаемости и уровню локального контроля. До настоящего времени предметом активной дискуссии остается ряд вопросов, связанных с методологией облучения пациенток с РМЖ. Целесообразно ли облучение аксиллярной зоны после радикальной резекции по поводу раннего РМЖ? Обеспечивает ли облучение аксиллярных лимфатических узлов сопоставимый с лимфодиссекцией регионарный контроль и может ли быть альтернативой лимфодиссекции у больных ранним РМЖ без клинических признаков регионарных метастазов (N0)? Обеспечивает ли облучение аксиллярных лимфатических узлов сопоставимый с лимфодиссекцией регионарный контроль у больных с метастазами в сторожевые лимфатические узлы?

К настоящему времени опубликовано множество исследований, содержащих ответы на эти вопросы, основные из которых мы приводим в данной работе.

Ключевые слова: ранний рак молочной железы, органосохраняющие операции, лучевая терапия, аксиллярные лимфатические узлы, лимфодиссекция

Для цитирования: Гладиллина И.А., Высоцкая И.В., Чулкова С.В. и др. Возможности лучевой терапии в контроле регионарного прогрессирования при раннем раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):24–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-18-1-24-29

Utility of radiotherapy for the management of local tumor progression in patients with early breast cancer

I.A. Gladilina^{1, 2}, I.V. Vysotskaya³, S.V. Chulkova^{1, 2}, A.V. Egorova², M.A. Shabanov¹, D.I. Fedoseenko¹, D.G. Semichev²

¹National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

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

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

Contacts: Irina Anatolyevna Gladilina 0152@mail.ru

The generally accepted standard in early breast cancer surgery today is breast-conserving surgery with external beam radiation therapy, which is comparable in results to previously widely performed radical mastectomy and even has an advantage in terms of overall survival and control. Until now, there are areas of discussion and a number of questions remain related to the methodology of irradiation of patients with breast cancer, namely: is it advisable to irradiate the axillary zone after radical resection for early breast cancer? Does irradiation of axillary lymph nodes provide regional

control comparable to lymphadenectomy, and whether it can be an alternative to lymph node dissection? Whether provides an irradiation of axillary lymph nodes comparable with regional lymph node dissection the control over patients with a positive sentry lymph node?

A lot of studies have been published so far, answers to questions derived from what we present in this work.

Keywords: breast cancer, organ-preserving surgery, radiation therapy, axillary lymph nodes, regional lymph node dissection

For citation: Gladilina I.A., Vysotskaya I.V., Chulkova S.V. et al. Utility of radiotherapy for the management of local tumor progression in patients with early breast cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(1):24–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-24-29

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в большинстве стран мира. В 2020 г. в мире выявлено 2,3 млн новых случаев РМЖ, от которого, по оценкам, умерло 450 тыс. женщин. Ожидаемое число новых случаев РМЖ в США в 2022 г. составляет 287 850, а смертей — 43 250. В 2021 г. на территории Российской Федерации зарегистрирован 64 951 случай впервые выявленного заболевания, причем у 69,9 % пациенток диагностирован ранний РМЖ [1–3]. Существует еще одна тенденция, о которой нельзя не упомянуть: по данным мировой литературы, число пациенток с РМЖ репродуктивного возраста неуклонно возрастает [2, 4]. Для этой категории больных помимо основной задачи — радикального излечения — не менее важным является как эстетический компонент лечения, так и максимально быстрая социальная реабилитация после органосохраняющей программы лечения с минимальной частотой осложнений [5].

В поддержку органосохраняющего лечения больных раком молочной железы

Как известно, практически все пациентки, страдающие РМЖ, получают комбинированное или комплексное лечение с использованием на том или ином этапе хирургического вмешательства. Общепринятым стандартом в хирургии раннего РМЖ в настоящее время является органосохраняющая операция (ОСО) с последующей дистанционной лучевой терапией (ЛТ) с системным лечением или без него, которая сопоставима по результативности с широко выполняемыми ранее радикальными мастэктомиями. Это подтверждено результатами 17 рандомизированных исследований, в которые были включены данные более 10 тыс. пациенток [6–13].

Последние рандомизированные исследования показали даже преимущество ОСО по сравнению с мастэктомией по показателям общей выживаемости и уровню локального контроля. В частности, анализ результатов лечения 7565 пациенток с РМЖ, проходивших лечение в 2 онкологических центрах Германии (Red Cross Hospital и LMU Munich, Мюнхен) в период с 1998 по 2014 г., показал снижение 10-летней кумулятивной частоты регионарных рецидивов, достоверное увеличение пока-

зателей 10-летней выживаемости без отдаленных метастазов и 10-летней общей выживаемости у больных после ОСО по сравнению с мастэктомией. Многофакторный анализ показал, что наиболее значимым фактором прогноза заболевания является вид проведенного лечения: мастэктомия или ОСО + ЛТ ($p = 0,011$). Результаты этого исследования приведены в таблице [14].

М.С. van Maaren и соавт. получили аналогичные результаты в ходе популяционного анализа с группой контроля для оценки общей выживаемости больных ранним РМЖ. Исследование было проведено в Нидерландах в период с 1 января 2000 г. по декабрь 2004 г. и включало 37 207 больных РМЖ T1–2N0–1M0 стадий. 21 734 (58 %) больным была проведена ОСО + ЛТ, 15 473 (42 %) — радикальная мастэктомия. Органосохраняющая программа лечения ассоциировалась со статистически значимым повышением 10-летней общей выживаемости по сравнению с мастэктомией ($p < 0,0001$). Десятилетняя специфическая для РМЖ выживаемость, включая выживаемость без отдаленных метастазов, была статистически значимо выше у пациенток со стадией T1N0, получавших ОСО в сочетании с ЛТ, по сравнению с пациентками, перенесшими мастэктомию [15]. Данные результаты согласуются с результатами других клинических исследований [16–21].

Лучевая терапия на аксиллярные лимфатические узлы

В качестве альтернативы лимфаденэктомии больным РМЖ I–II стадии без клинических признаков регионарных метастазов (N0) в последние годы стала применяться интраоперационная диссекция сторожевого (сигнального) лимфатического узла (ЛУ). До применения биопсии сторожевых ЛУ в хирургии РМЖ предметом активной дискуссии оставался ряд вопросов, связанных с методологией облучения после радикальной операции. Один из них — целесообразность облучения аксиллярной зоны после радикальной резекции молочной железы по поводу раннего РМЖ. Многие рандомизированные исследования продемонстрировали отсутствие необходимости в проведении ЛТ на аксиллярные ЛУ после адекватной лимфодиссекции при N0 стадии опухолевого процесса [7, 22–25]. Эта точка зрения продиктована данными о том, что при отсутствии преимуществ в регионарном контроле

Результаты лечения больных раком молочной железы ранних стадий в зависимости от объема хирургического лечения [14]
Results of treatment of patients with breast cancer patients of stages depending on the course of surgical treatment [14]

Показатель Parameter	Вид терапии Treatment	Основная группа (n = 7565) Experimental group (n = 7565)			Группа контроля (n = 1802) Control group (n = 1802)		
		5 лет 5 years	10 лет 10 years	p	5 лет 5 years	10 лет 10 years	p
Частота местных рецидивов, % Recurrence rate, %	Органосохраняющее лечение Organ-sparing treatment	3,2	8,2	<0,001	4,6	9,4	0,025
	Мастэктомия Mastectomy	5,0	12,6		4,8	12,9	
Частота регионарных рецидивов, % Local recurrence rate, %	Органосохраняющее лечение Organ-sparing treatment	0,9	2,2	<0,001	0,7	2,0	<0,001
	Мастэктомия Mastectomy	2,6	5,7		2,5	5,8	
10-летняя выживаемость без отдаленных метастазов, % 10-year distant metastases free survival, %	Органосохраняющее лечение Organ-sparing treatment	95,5	90,2	<0,001	93,8	89,4	0,013
	Мастэктомия Mastectomy	92,0	84,8		93,1	85,5	
Общая выживаемость, % Overall survival, %	Органосохраняющее лечение Organ-sparing treatment	95,2	86,7	<0,001	93,8	85,3	<0,001
	Мастэктомия Mastectomy	90,5	77,6		92,2	79,3	

облучение зоны удаленных аксиллярных ЛУ приводит к возрастанию частоты развития лучевых повреждений [26–29].

Исследование NSABP B-04 впервые продемонстрировало, что ЛТ на аксиллярную зону может быть альтернативой лимфодиссекции у больных ранним РМЖ без клинических признаков регионарных метастазов (N0). В данной когорте больных не было выявлено статистически значимых различий в показателях 15-летней общей выживаемости после облучения аксиллярного коллектора и диссекции аксиллярных ЛУ (общая выживаемость составила 73,8 и 75,5 % соответственно). С другой стороны, говорить о полноценном хирургическом стадировании при отсутствии адекватной лимфодиссекции достаточно проблематично, а именно оно в ряде случаев влияет на оптимизацию лечебной тактики [30, 31].

Следующий вопрос, на который хочется получить аргументированный ответ: обеспечивает ли облучение аксиллярных ЛУ сопоставимый с лимфодиссекцией регионарный контроль у больных с положительным сторожевым ЛУ?

С целью ответа на этот вопрос было предпринято рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы EORTC 10981-22023 AMAROS. В исследовании AMAROS приняли участие 34 онкологиче-

ских центра европейских стран. В исследование были включены данные 4823 больных РМЖ T1–2 стадий и с отсутствием метастазов в регионарных ЛУ на клиническом, дооперационном этапе. 17 больных были исключены из исследования. В зависимости от метода хирургического лечения 4806 пациенток были распределены (в соотношении 1:1) на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациентки, которым была проведена ОСО с диссекцией аксиллярных ЛУ. Пациенткам 2-й группы была выполнена ОСО с биопсией сторожевого ЛУ. 1425 пациенток с положительным сторожевым ЛУ были рандомизированы в группу лимфодиссекции (n = 744) и в группу ЛТ на аксиллярные ЛУ (n = 681). Больным по показаниям проводилась адъювантная системная терапия. Первичной конечной точкой была оценка эффективности лечения по наличию 5-летнего регионарного рецидива: ≤4 % в группе аксиллярной ЛТ по сравнению с ожидаемым показателем, равным 2 %, в группе диссекции аксиллярных ЛУ. Вторичными конечными точками были выживаемость без регионарных рецидивов, общая и безрецидивная выживаемость, подвижность плечевого сустава, вторичный лимфатический отек верхней конечности и качество жизни больных. Оценка лимфатического отека верхних конечностей и подвижности плечевого сустава выполнялась до ЛТ и через 1, 3, 5 лет после завершения ЛТ.

Медиана срока наблюдения за больными составила 6,1 года. Рецидивы в аксиллярных ЛУ выявлены у 4 из 744 больных в группе пациенток, подвергшихся подмышечной диссекции ЛУ, и у 7 из 681 пациентки в группе ЛТ на подмышечные ЛУ. Частота 5-летних регионарных рецидивов после диссекции подмышечных ЛУ составила 0,43 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,00–0,92) по сравнению с 1,19 % (95 % ДИ 0,31–2,08) после ЛТ на аксиллярные ЛУ. Не было выявлено существенных различий между группами лечения в показателях 5-летней безрецидивной и общей выживаемости. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 86,9 % (95 % ДИ 84,1–89,3) в группе больных после диссекции аксиллярных ЛУ и 82,7 % (95 % ДИ 79,3–85,5) в группе больных, получивших ЛТ на аксиллярные ЛУ, 5-летняя общая выживаемость – 93,3 % (95 % ДИ 91,0–95,0) в группе диссекции аксиллярных ЛУ и 92,5 % (95 % ДИ 90,0–94,4) в группе ЛТ на аксиллярные ЛУ (отношение рисков 1,17; 95 % ДИ 0,85–1,62; $p = 0,34$). Вторичный лимфатический отек верхней конечности наблюдался достоверно чаще у пациенток после диссекции аксиллярных ЛУ. Через 5 лет после завершения лечения увеличение окружности руки менее чем на 10 % отмечалось у 23 % пациенток после диссекции аксиллярных ЛУ и у 11 % после ЛТ на аксиллярные ЛУ ($p < 0,0001$). Такая же тенденция отмечалась у больных с более выраженной степенью вторичного лимфатического отека верхней конечности (увеличение окружности руки на 10 % и более) после диссекции аксиллярных ЛУ – 13 % против 5 % после ЛТ на аксиллярные ЛУ ($p < 0,0001$). Диапазон движений плечевого сустава через 1 год и 5 лет не различался между пациентками в зависимости от метода лечения. Не было отмечено статистически и клинически значимых различий в качестве жизни больных между группами лечения [32–34].

Однако дизайн и результаты исследования AMAROS могут вызвать некоторое обсуждение. В исследовании отмечен дисбаланс в распределении пациенток с положительным сторожевым ЛУ в 2 группах лечения. В группе пациенток с подмышечной лимфодиссекцией было больше больных с положительными сторожевыми ЛУ по сравнению с группой пациенток после ЛТ на аксиллярные ЛУ.

Таким образом, в этом исследовании ЛТ на аксиллярные ЛУ и диссекция аксиллярных ЛУ обеспечили сопоставимый локорегионарный контроль у пациенток с первичным РМЖ T1–2 стадий с клинически отрицательными регионарными ЛУ и положительным сторожевым ЛУ. Не было выявлено достоверных различий между 2 группами больных по следующим критериям: 5-летний регионарный рецидив, общая и безрецидивная выживаемость. Тем не менее наблюдалось статистически значимое снижение частоты и степени выраженности вторичного лимфатического отека верхней

конечности у пациенток, получивших ЛТ на аксиллярные ЛУ.

Рандомизированное клиническое исследование III фазы ACOSOG Z0011 подтверждает ранее опубликованные результаты в других клиниках. В исследовании была включена 891 пациентка с РМЖ с клинической стадией T1–T2N0 и 1 или 2 метастазами в сторожевых ЛУ. Пациентки были рандомизированы в 2 группы. Первой группе больных выполнялась только лампэктомия, 2-й группе дополнительно проводилась лимфодиссекция. Аджьювантную химиотерапию получили 95 % пациенток в обеих группах. Всем больным проводилась послеоперационная ЛТ на молочную железу. Молочная железа облучалась с 2 тангенциальных полей, аксиллярные ЛУ включали с латерального тангенциального поля. Результаты исследования ACOSOG Z0011 показали, что нет значимых различий в показателях 10-летней общей и безрецидивной выживаемости у пациенток в зависимости от метода лечения. Десятилетняя общая выживаемость больных после лампэктомии составила 86,3 % (95 % ДИ 82,2–89,5), после лампэктомии с диссекцией аксиллярных ЛУ – 83,6 % (95 % ДИ 79,1–87,1), а показатели 10-летней безрецидивной выживаемости были равны 80,2 и 78,2 % соответственно, $p = 0,32$. Анализ осложнений продемонстрировал, что после лимфодиссекции увеличивалась частота развития лимфатических отеков верхних конечностей с 6 до 11 % ($p = 0,079$) [28, 35].

Это исследование имеет отрицательные стороны: оно было остановлено до целевого набора пациенток, неясна его применимость к молодым пациенткам, в возрасте до 50 лет, к пациенткам с гормон-рецептор-отрицательным РМЖ, к пациенткам, получившим неоадьювантную терапию. В эпоху проведения этого исследования не применялось трехмерное планирование, что ограничивало возможность более точного контурирования и количественной оценки подведенной суммарной очаговой дозы на аксиллярные ЛУ.

Данное исследование продемонстрировало, что туморэктомия с послеоперационной ЛТ у больных РМЖ с клинически отрицательными ЛУ с метастазами в 1–2 сторожевых ЛУ обеспечивает превосходный регионарный контроль, сопоставимый с таковым при диссекции аксиллярных ЛУ. Однако эти выводы применимы только для пациенток, отвечающих критериям приемлемости исследования ACOSOG Z0011.

Заключение

Таким образом, на основании рандомизированных исследований по органосохраняющему лечению и возможностям ЛТ в контроле регионарного прогрессирования у больных ранним РМЖ можно сделать следующие выводы:

1. Выявлено снижение 10-летней частоты развития регионарных рецидивов, а также достоверное

- увеличение показателей 10-летней выживаемости без отдаленных метастазов и 10-летней общей выживаемости у больных ранним РМЖ, перенесших ОСО и послеоперационную ЛТ, по сравнению с радикальной мастэктомией.
- ЛТ на аксиллярные ЛУ может быть альтернативой лимфодиссекции у больных с T1–2N0 стадией опухолевого процесса.
 - ЛТ на аксиллярные ЛУ имеет сопоставимый с лимфодиссекцией результат по показателям 10-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных ранним РМЖ с клинически отрицательными ЛУ с метастазами в 1–2 сторожевых ЛУ.
 - Вторичный лимфатический отек верхней конечности выявляется достоверно реже после ЛТ на аксиллярные ЛУ по сравнению с диссекцией аксиллярных ЛУ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Актуальные аспекты клинической маммологии. Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой и С.М. Портного. М.: Авторская Академия, 2014. С. 12–17.
Actual aspects of clinical oncology. Eds.: E.B. Kampova-Polevaya, S.M. Portnoy. Moscow: Avtorskaya Akademiya, 2014. Pp. 12–17.
- Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *Cancer J Clin* 2022;72:7–33. Available at: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21708>.
- 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. 249 с.
Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: 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. 249 p.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 4.2022, June 21, 2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- Curigliano G., Burstein H.J., Winer E.P. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28(8):1700–12. DOI: 10.1093/annonc/mdx308. Erratum in: *Ann Oncol* 2018;29(10):2153.
- Antonini N., Jones H., Horiot J.C. et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82(3):265–71. DOI: 10.1016/j.radonc.2006.09.014
- Clarke M., Collins R., Darby S. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087–106. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S., McGale P. et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378(9804):1707–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2
- 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. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233–41. DOI: 10.1056/NEJMoa022152
- Fisher B., Bryant J., Dignam J.J. et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002;20(20):4141–9. DOI: 10.1200/JCO.2002.11.101
- Van Nes J.G., van de Velde C.J. The preferred treatment for young women with breast cancer – mastectomy versus breast conservation. *Breast* 2006;15(Suppl 2):S3–10. DOI: 10.1016/S0960-9776(07)70009-7. Erratum in: *Breast* 2008;17(2):213.
- Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227–32. DOI: 10.1056/NEJMoa020989
- Yarnold J., Ashton A., Bliss J. et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005;75(1):9–17. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.01.005
- Corradini S., Reitz D., Pazos M. et al. Mastectomy or breast-conserving therapy for early breast cancer in real-life clinical practice: outcome comparison of 7565 cases. *Cancers (Basel)* 2019;11(2):160. DOI: 10.3390/cancers11020160
- Van Maaren M.C., de Munck L., de Bock G.H. et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1158–70. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30067-5
- Christiansen P., Carstensen S.L., Ejlersten B. et al. Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival – a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Acta Oncol* 2018;57(1):19–25. DOI: 10.1080/0284186X.2017.1403042
- Hartmann-Johnsen O.J., Kåresen R., Schlichting E., Nygård J.F. Survival is better after breast conserving therapy than mastectomy for early stage breast cancer: a registry-based follow-up study of Norwegian women primary operated between 1998 and 2008. *Ann Surg Oncol* 2015;22(12):3836–45. DOI: 10.1245/s10434-015-4441-3
- Fisher S., Gao H., Yasui Y. et al. Survival in stage I–III breast cancer patients by surgical treatment in a publicly funded health care system. *Ann Oncol* 2015;26(6):1161–9. DOI: 10.1093/annonc/mdv107
- Hofvind S., Hølen Å., Aas T. et al. Women treated with breast conserving surgery do better than those with mastectomy independent of detection mode, prognostic and predictive tumor characteristics. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(10):1417–22. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.07.002
- Onitilo A.A., Engel J.M., Stankowski R.V., Doi S.A. Survival comparisons for breast conserving surgery and mastectomy revisited: community experience and the role of radiation therapy. *Clin Med Res* 2015;13(2):65–73. DOI: 10.3121/cm.2014.1245
- Chen K., Liu J., Zhu L. et al. Comparative effectiveness study of breast-conserving surgery and mastectomy in the general

- population: a NCDB analysis. *Oncotarget* 2015;6(37):40127–40. DOI: 10.18632/oncotarget.5394
22. Wang X., Gao Y., Yang X. et al. Omitting ALND is not safe for a cohort of early-stage breast cancer patients with 1–2 SLNs macro-metastases and breast-conserving therapy: a single-center retrospective study. *Iran J Public Health* 2020;49(7):1262–8. DOI: 10.18502/ijph.v49i7.3579
23. Donker M., Rutgers E.J.T., van de Velde C.J. et al. Axillary lymph node dissection versus axillary radiotherapy: A detailed analysis of morbidity. Results from EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Eur J Cancer* 2013;49:14.
24. Haffty B.G., McCall L.M., Ballman K.V. et al. Patterns of local-regional management following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(3):493–502. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.005
25. Jagsi R., Chadha M., Moni J. et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) trial. *J Clin Oncol* 2014;32(32):3600–6. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.5838
26. Louis-Sylvestre C., Clough K., Asselain B. et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22(1):97–101. DOI: 10.1200/JCO.2004.12.108
27. Fisher B., Jeong J.H., Anderson S. et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347(8):567–75. DOI: 10.1056/NEJMoa020128
28. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305(6):569–75. DOI: 10.1001/jama.2011.90
29. Galimberti V., Cole B.F., Zurrada S. et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(4):297–305. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4. Erratum in: *Lancet Oncol* 2013;14(7):e254.
30. Louis-Sylvestre C., Clough K., Asselain B. et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22(1):97–101. DOI: 10.1200/JCO.2004.12.108
31. Whelan T.J., Olivetto I.A., Parulekar W.R. et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(4):307–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1415340
32. Donker M., van Tienhoven G., Straver M.E. et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303–10. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7
33. Landin J., Weber W.P. Lymph node surgery – stepwise retirement for the breast surgeon? *Breast Care (Basel)* 2016;11(4):282–6. DOI: 10.1159/000448697
34. Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L. et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318(10):918–26. DOI: 10.1001/jama.2017.11470
35. Giuliano A.E., McCall L., Beitsch P. et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252(3):426–32; discussion 432–3. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181f08f32

Вклад авторов

И.А. Гладиллина: написание статьи, анализ клинических исследований по теме работы;

М.А. Шабанов: поиск опубликованных статей по теме работы;

И.В. Высоцкая, Д.И. Федосеев: анализ опубликованных статей по теме работы;

С.В. Чулкова, А.В. Егорова, Д.И. Семичев: подбор и перевод статей для работы.

Authors' contributions

I.A. Gladilina: writing the article, analysis of clinical studies on the topic of the article;

M.A. Shabanov: search for published articles on the topic of the article;

I.V. Vysotskaya, D.I. Fedoseenko: analysis of published articles on the topic of the article;

S.V. Chulkova, A.V. Egorova, D.I. Semichev: selection and translation of articles for the work.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Гладиллина / I.A. Gladilina: <https://orcid.org/0000-0002-2481-0791>

И.В. Высоцкая / I.V. Vysotskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8814-636X>

М.А. Шабанов / M.A. Shabanov: <https://orcid.org/000-0002-7090-7447>

Д.И. Семичев / D.I. Semichev: <https://orcid.org/0000-0001-6148-8933>

А.В. Егорова / A.V. Egorova: <https://orcid.org/0000-0003-3904-853>

С.В. Чулкова / S.V. Chulkova: <https://orcid.org/0000-0003-4412-5019>

Д.И. Федосеев / D.I. Fedoseenko: <https://orcid.org/0000-0001-5231-9927>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 06.09.2022. Принята к публикации: 02.02.2023.

Article submitted: 06.09.2022. Accepted for publication: 02.02.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-30-37



Тошнота и рвота, индуцированные лекарственной терапией: все ли вопросы поддерживающей терапии решены?

М.М. Константинова¹, Р.М. Палтуев^{1, 2}¹Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, просп. Ветеранов, 56;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68**Контакты:** Мария Михайловна Константинова svbmmk@mail.ru

Многие пациенты с различной локализацией злокачественных новообразований нуждаются в терапии, направленной на предупреждение или уменьшение проявлений тошноты и рвоты, индуцированных противоопухолевой лекарственной терапией. Новые препараты для профилактики развития осложнений химиотерапии критически важны для повышения качества жизни пациентов и их приверженности терапии. Палонсетрон – антагонист 5-HT₃-рецепторов нового поколения, в сравнении с антагонистами 5-HT₃-рецепторов предшествующих поколений обладает длительным периодом полувыведения (до 40 ч) и в 30 раз более высоким сродством к 5-HT₃-рецепторам. В клинических исследованиях показана способность палонсетрона в комбинации с дексаметазоном и, при показаниях, антагонистами нейрокина эффе́ктивно предотвращать развитие тошноты и рвоты при проведении одно- и многодневных циклов химиотерапии как при солидных опухолях, так и при заболеваниях гематологического профиля, включая высокодозную химиотерапию, при подготовке к трансплантации ауто- и аллогенных стволовых клеток. Для применения в клинической практике в настоящее время доступен и инновационный пероральный препарат Акинзео, в состав которого входят в фиксированных дозах 2 высокоселективных антагониста рецепторов NK1 и рецепторов 5-HT₃. Препарат предотвращает индуцированную тошноту и рвоту при проведении умеренно- и высокоэметогенной химиотерапии более чем в 90 % наблюдений, как в острой, так и в отсроченной фазах.

Ключевые слова: Акинзео, NEPA, нетупитант, палонсетрон, тошнота и рвота, индуцированные цитостатиками высоко- и умеренноэметогенного потенциала, химиотерапия, антиэметики

Для цитирования: Константинова М.М., Палтуев Р.М. Тошнота и рвота, индуцированные лекарственной терапией: все ли вопросы поддерживающей терапии решены? Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):30–7. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-30-37

Nausea and vomiting induced by pharmacotherapy: have all issues of maintenance therapy been resolved?

M.M. Konstantinova¹, R.M. Paltuev^{1, 2}¹Russian Society of Oncomammologists; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia**Contacts:** Mariya Mikhaylovna Konstantinova svbmmk@mail.ru

Many patients with various localizations of malignant neoplasms require therapy aimed at preventing or reducing the manifestations of nausea and vomiting induced by anticancer pharmacotherapy. New drugs to prevent the development of complications of chemotherapy are critical to improve the quality of life of patients and their adherence to therapy. Palonosetron, a new generation 5-HT₃ receptor antagonist, has a long half-life (up to 40 hours) and a 30-fold higher affinity for 5-HT₃ receptors compared to previous generations of 5-HT₃ receptor antagonists. Clinical studies have shown the ability of palonosetron in combination with dexamethasone and, if indicated, neurokinin antagonists to effectively prevent the development of nausea and vomiting during single- and multi-day cycles of chemotherapy for both

solid tumors and hematological diseases, including high-dose chemotherapy, in preparation for transplantation of auto- and allogeneic stem cells. The innovative oral drug Akynzeo is currently available for use in clinical practice, which includes 2 highly selective NK1 and 5-HT3 receptor antagonists in fixed doses. The drug prevents induced nausea and vomiting during moderate and highly emetogenic chemotherapy in more than 90 % of cases, both in the acute and delayed phases.

Keywords: Akynzeo, NEPA, netupitant, palonosetron, nausea and vomiting induced by cytostatics of high and moderate emetogenic potential, chemotherapy, antiemetics

For citation: Konstantinova M.M., Paltuev R.M. Nausea and vomiting induced by pharmacotherapy: have all issues of maintenance therapy been resolved? Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(1):30–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-30-37

Проведение противоопухолевой лекарственной терапии больным со злокачественными новообразованиями различной локализации в большей или меньшей степени сопровождается развитием побочных эффектов разнообразного спектра и степени выраженности. Характерные для каждого фармакологического класса противоопухолевых лекарственных препаратов побочные эффекты хорошо известны. Для предотвращения и уменьшения степени их выраженности в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии, при наличии соответствующих показаний, пациенту проводят поддерживающую терапию.

Мнение пациентов единодушно: индуцированные цитостатиками тошнота и рвота — одно из наиболее тяжелых осложнений химиотерапии. Важно понимать, что тошнота и рвота не только ухудшают качество жизни пациента, но и являются основной причиной снижения приверженности пациентов противоопухолевой терапии, вплоть до отказа от ее проведения. В свою очередь, ухудшение приверженности пациента лечению снижает его эффективность, ухудшает индивидуальный прогноз и исходы заболевания. В клинической практике отказ пациента от продолжения химиотерапии из-за развития некупируемых тошноты и рвоты вынуждает врача отменить потенциально эффективное лечение и назначить следующую, потенциально менее эффективную терапию или остановить выбор на паллиативном лечении. На популяционном уровне это приводит к ухудшению результатов лечения и нерациональному использованию материальных и финансовых средств.

Общепринято, что проведение мер профилактики развития тошноты и рвоты не рекомендуют только при минимально эметогенной однодневной противоопухолевой терапии и отсутствии факторов риска (возраст моложе 55 лет, женский пол, страх перед лечением, тошнота и рвота в анамнезе, отсутствие злоупотребления алкоголем в анамнезе) [1]. В то же время никто не оспаривает необходимость профилактики развития тошноты и рвоты при проведении высоко- или умеренноэметогенной противоопухолевой терапии при назначении цитостатиков в моно- или комбинированных режимах.

Основные фармакологические группы препаратов для купирования тошноты и рвоты, индуцированных противоопухолевой терапией, хорошо известны:

- глюкокортикостероиды: дексаметазон;
- антагонисты рецепторов серотонина 3-го типа (5-HT3): ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палонсетрон;
- антагонисты рецепторов нейрокинина 1-го типа (NK1): апрепитант, фосапрепитант, нетупитант;
- блокаторы рецепторов дофамина: бензамиды (метоклопрамид, итоприд);
- фенотиазины: хлорпромазин, аминазин;
- бутирофеноны: дроперидол, галоперидол;
- бензодиазепины: диазепам, лоразепам, алпразолам;
- нейролептики: оланзапин.

В клинических исследованиях, подтвержденных многолетней клинической практикой, убедительно показано, что максимальный терапевтический эффект достигается при комбинации 2, 3 и более препаратов различного механизма действия.

Тем не менее, несмотря на обширный клинический опыт применения различных вариантов терапии, направленной на предупреждение развития тошноты и рвоты, все же остаются вопросы, требующие обсуждения. Большинство из них касается препаратов из 3 фармакологических групп: антагонистов рецепторов 5-HT3, антагонистов рецепторов NK1, кортикостероидов. Спорные и/или нерешенные нюансы противорвотной терапии касаются поиска ответов на ряд вопросов следующего характера:

1. Какова роль и оптимальная длительность назначения дексаметазона (1 или 2–3 и более дней) в комбинации с антагонистами 5-HT3-рецепторов и/или антагонистами NK1-рецепторов (дуплет или триплет) при противоопухолевой терапии умеренного и высокоэметогенного потенциала; возможно ли исключение дексаметазона из дуплета/триплета без потери эффективности терапии в особых клинических ситуациях?
2. Есть ли клинически значимые различия между антагонистами 5-HT3-рецепторов, обусловленные особенностями их фармакокинетики?

3. Каков оптимальный режим назначения антагонистов NK1-рецепторов при высоко- и умеренно-эметогенной терапии различной длительности?
4. Каковы преимущества/недостатки комбинации 2 антагонистов рецепторов 5-НТЗ и NK1 в новой лекарственной форме для приема внутрь с фиксированной дозой препаратов? В каких клинических ситуациях рассматривать ее применение?

Другие не менее важные вопросы относятся к фармакоэкономике, финансированию и оплате поддерживающей терапии; вопросам приверженности пациентов рекомендациям врача.

Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов – наиболее многочисленная группа препаратов, выпускаемых в различных лекарственных формах, эффективно предупреждающих или существенно уменьшающих (в 70–80 % наблюдений) тошноту и рвоту при проведении противоопухолевой лекарственной терапии умеренного или высокого эметогенного потенциала [2]. В России зарегистрированы и широко применяют 4 препарата: трописетрон, ондансетрон, гранисетрон и палонсетрон. Важно подчеркнуть, что, будучи представителями одной фармацевтической группы, они отличаются друг от друга особенностями фармакокинетики.

В сравнительных рандомизированных клинических исследованиях установлено, что при схожей эффективности препаратов их метаболизм различен. Так, у пациентов с фенотипом «сверхбыстрого» метаболизма препаратов элиминация трописетрона осуществлялась столь быстро, что эффективность терапии снижалась. В этой клинической ситуации смена одного антагониста 5-НТЗ-рецепторов на другой препарат этой же группы оказалась целесообразной и эффективной.

В другом рандомизированном исследовании с включением небольшого числа пациентов при отсутствии эффекта ондансетрона и развитии «прорывной» рвоты показана возможность успешного применения гранисетрона для предупреждения тошноты и рвоты при последующих циклах химиотерапии.

Наибольший интерес и внимание исследователей привлекает палонсетрон – высокоселективный антагонист серотониновых рецепторов, блокирующий их на уровне нейронов центральной и периферической нервной системы. Элиминация препарата (50 % – в виде метаболитов) осуществляется почками. Отличительная особенность палонсетрона – длительный, до 40 ч, период полураспада. Особенности его фармакокинетики, а именно возможность внутривенного введения палонсетрона 1 раз в 7 дней, значимы для клинической практики. Эффект синергизма при одновременном введении палонсетрона и дексаметазона позволяет повысить эффективность терапии, направленной на профилактику развития тошноты и рвоты.

В 2009 г. Т. Engel Ayer Botrel и соавт. опубликовали данные метаанализа 4 рандомизированных контролируемых сравнительных исследований по оценке эффективности однократного внутривенного введения палонсетрона в дозе 0,25 мг и антагонистов 5-НТЗ-рецепторов I поколения. В метаанализ вошли результаты наблюдения за 1298 пациентами, получавшими высоко- или умеренноэметогенную противоопухолевую терапию и антиэметики для предотвращения индуцированных химиотерапией тошноты и рвоты. Эффективность палонсетрона оценивали в сравнении с ондансетроном, гранисетроном и доласетроном (все в комбинации с дексаметазоном). Продemonстрировано превосходство палонсетрона в сравнении с ондансетроном, гранисетроном и доласетроном по показателям эффективности, хотя статистической значимости не достигнуто. По частоте и спектру нежелательных явлений статистически значимых различий не установлено. В группе палонсетрона достоверно менее выражена тошнота в острый (0–24 ч) (относительный риск 0,75; доверительный интервал 0,64–0,88; $p = 0,0004$) и отсроченный период (24–144 ч) (относительный риск 0,73; доверительный интервал 0,66–0,82; $p < 0,00001$). Позже был опубликован анализ данных нескольких зарубежных исследований, в которых оценивали эффективность палонсетрона у пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации и заболеваниями гематологического профиля [3].

Исследователи группы BNGO (Германия) для профилактики индуцированных химиотерапией тошноты и рвоты назначали палонсетрон в комбинации с дексаметазоном пациенткам с ранними формами рака молочной железы, при проведении адьювантной химиотерапии (антрациклины + циклофосфамид; таксаны). Полный контроль тошноты получен в 48,7 %, рвоты – в 69,8 % наблюдений. Эффективность терапии была существенно выше, если одновременно с комбинацией палонсетрон + дексаметазон назначали антагонист NK1-рецепторов. Полный контроль тошноты достигнут в 76,3 %, полный контроль рвоты – 83,33 % наблюдений. Подтверждена высокая эффективность палонсетрона в комбинации с дексаметазоном. Важным обстоятельством, продемонстрированным в клиническом исследовании, была возможность увеличения эффективности при применении тройной комбинации с включением препаратов различного механизма действия: палонсетрона (блокатор 5-НТЗ-рецепторов) и нетупитанта (блокатор NK1-рецепторов) с дексаметазоном [4].

Л.Ю. Владимирова и соавт. в 2015 г. обобщили свой клинический опыт применения комбинации палонсетрон 0,25 мг + дексаметазон 8 мг внутривенно за 30 мин до введения цитостатиков высокого и умеренного эметогенного потенциала в группе из 33 пациентов: 28 женщин в возрасте от 30 до 71 года (средний

возраст — $49,78 \pm 11,9$ года) и 5 мужчин в возрасте от 52 до 67 лет (средний возраст — $60,8 \pm 5,5$ года). Введение палоносетрона и дексаметазона в большинстве наблюдений (32) осуществляли однократно, в 2 наблюдениях — с интервалом в 7 дней: одному пациенту дважды, другому — трижды, согласно режиму, перед введением цитостатиков. Высокоэметогенную химиотерапию цисплатином, антрациклинами получали 18 (54,5 %) пациентов, умеренноэметогенную (карбоплатином, оксалиплатином, таксанами/доксорубицином) — 15 (45,5 %) пациентов. У большинства (29 (87,9 %)) пациентов проведение предшествующих циклов химиотерапии сопровождалось тошнотой и в 22 (75 %) случаях — рвотой. Четверо больных ранее не получали противоопухолевую терапию. Авторы представили данные, подтверждающие высокую эффективность и безопасность комбинации палоносетрон + дексаметазон в предупреждении острой и отсроченной тошноты и рвоты при проведении высоко- и умеренноэметогенной химиотерапии [5].

S.A. Giralt и соавт. в 2011 г. представили данные о высокой эффективности и отсутствии серьезных нежелательных явлений при назначении палоносетрона в комбинации с дексаметазоном для предупреждения индуцированных химиотерапией тошноты и рвоты у пациентов с миеломной болезнью, получавших высокодозную терапию мелфаланом с последующей трансплантацией клеток костного мозга [6].

Высокая способность палоносетрона предупреждать тошноту и рвоту, индуцированные высокоэметогенной противоопухолевой химиотерапией, продемонстрирована в рандомизированном клиническом исследовании, проведенном V.V. Ptushkin и соавт. В исследование было включено 23 пациента (13 мужчин, 10 женщин) с медианой возраста 67 (31–82) лет, с заболеваниями гематологического профиля: фолликулярной лимфомой, хроническим лимфоцитарным лейкозом и другими вариантами индолентных лимфом; все пациенты за последние 6 мес не получали цитостатики. Все пациенты в рамках исследования получали бендамустин 90 мг/м^2 в 1-й и 2-й дни и ритуксимаб 375 мг/м^2 в 1-й день цикла внутривенно. Для предупреждения развития тошноты и рвоты пациентам в 1-й и 2-й дни каждого цикла вводили дексаметазон 8 мг и, согласно рандомизации, в 1-й группе (11 наблюдений) в 1-й день цикла пациенты получали палоносетрон $0,25 \text{ мг}$, во 2-й группе (12 наблюдений) — ондансетрон 8 мг внутривенно. Эффективность терапии оценивали по шкале MASCC с регистрацией частоты и степени проявления острой (24 ч) и отсроченной (24–120 ч) эметогенной реакции. Отсутствие эметогенных эпизодов, необходимости дополнительной терапии в острой фазе отмечено у всех пациентов, получавших палоносетрон, и в 10 наблюдениях из 12 при терапии ондансетроном. Отсутствие эпизодов

тошноты и рвоты тяжелой степени (Likert score <2) в острой фазе отмечено в 10 (91 %) из 11 и 5 (41 %) из 12 наблюдений соответственно ($p = 0,04$), а в отсроченной фазе — в 10 (91 %) из 11 наблюдений в группе палоносетрона и в 6 (50 %) из 12 наблюдений в группе ондансетрона ($p = 0,09$) [7].

S.K. Kim и соавт. оценивали эффективность палоносетрона и ондансетрона при проведении химиотерапии в режиме FOLFOX4 пациентам с раком желудка. Кроме того, был проведен фармакоэкономический анализ [8], по результатам которого оказалось, что назначение палоносетрона для профилактики индуцированных химиотерапией тошноты и рвоты не только эффективнее назначения ондансетрона, но и более выгодно экономически, поскольку позволяет снизить стоимость поддерживающей терапии до 50 % в сравнении с ондансетроном при каждом цикле химиотерапии умеренного или высокоэметогенного потенциала [8].

Препараты из группы антагонистов рецепторов нейрокинина 1-го типа блокируют субстанцию P на уровне центральной нервной системы. Повышение их эффективности возможно при одновременном назначении с антагонистами 5-НТ3-рецепторов и дексаметазоном.

Антагонисты NK1-рецепторов являются ингибиторами и индукторами CYP3A4. Это важное обстоятельство необходимо учитывать, если пациент одновременно получает препараты, метаболизм которых происходит при участии этой системы. Вторая особенность — повышение уровня дексаметазона в плазме и в связи с этим необходимость дополнительного, дважды в неделю, контроля уровня международного нормализованного отношения при приеме варфарина, что влияет на качество жизни пациента и увеличивает финансовые затраты медицинской организации, связанные с оказанием качественной медицинской помощи.

В рандомизированных исследованиях разрешен спор об оптимальной длительности назначения дексаметазона в комбинации с палоносетроном. Показано, что при умеренноэметогенной химиотерапии возможно снижение дозы дексаметазона до 8 мг с однократным введением в 1-й день (без введения во 2-й и 3-й дни). Однако, по данным метаанализа, при высокоэметогенной химиотерапии назначение дексаметазона 8 мг только в 1-й день менее эффективно, чем назначение в 1-й и последующие дни (1, 2 и 3-й дни) каждого цикла [9–17].

Важное дополнение: дексаметазон входит в некоторые режимы противоопухолевой терапии, поэтому необходимости в его дополнительном назначении нет. Необходимо помнить, что дексаметазон противопоказан при непереносимости и лечении интерлейкином 2 (!), интерферонами и CAR-T-клеточной терапии. Во избежание развития осложнений при терапии дексаметазоном (повышение уровня глюкозы, снижение

минеральной плотности костной ткани и др.) для купирования острой и отсроченной тошноты и рвоты препарат назначают на короткий период в 1, 2 и 3-й дни каждого цикла [1–3]. Пациентам, получающим высокоэметогенную химиотерапию, не содержащую производные платины, с умеренным эметогенным потенциалом развития тошноты и/или при плохой переносимости глюкокортикоидов, и/или при отсутствии отсроченной тошноты и рвоты на предыдущем цикле химиотерапии возможно введение дексаметазона только в 1-й день цикла.

Дальнейший прогресс в лекарственной терапии, направленной на предупреждение эметогенных эффектов при проведении однодневных циклов химиотерапии, ознаменовался созданием принципиально нового перорального препарата Акинзео. Акинзео — первая и единственная комбинация 2 высокоселективных препаратов различного механизма действия, способная блокировать на длительный период времени 2 типа рецепторов: NK1 и 5-HT3. В одной капсуле представлены в фиксированных дозах 2 высокоселективных препарата различного механизма действия: нетупитант 300 мг, блокирующий рецепторы NK1, и палоносетрон 0,5 мг, блокирующий 5-HT3-рецепторы. Отличительная особенность препарата заключается в его высокой эффективности (до 90 % предупреждения развития тошноты и рвоты в острой и отсроченной фазах). Оценке эффективности и безопасности Акинзео посвящены несколько завершённых исследований. Наиболее интересные сведения о препарате приводим ниже.

L. Schwartzberg и соавт. в 2019 г. представили объединённый анализ данных 2 международных рандомизированных двойных слепых клинических исследований III фазы по оценке эффективности нового перорального комбинированного препарата NEPA (капсула, содержащая нетупитант и палоносетрон в фиксированных дозах) (Акинзео) при неоднократном назначении в 1-й день каждого цикла химиотерапии [18].

В 1-м рандомизированном исследовании III фазы пациентам с солидными опухолями проводили многократные курсы химиотерапии в режиме АС (антрациклин/циклофосфамид). В соответствии с рандомизацией (1:1) в 1-й день цикла пациенты группы исследования за 60 мин до введения цитостатиков принимали капсулу NEPA (нетупитант 300 мг + палоносетрон 0,50 мг) и дексаметазон 12 мг внутрь, а пациенты группы сравнения также за 60 мин до введения цитостатиков — палоносетрон 0,50 мг и дексаметазон 12 мг внутрь.

Во 2-м рандомизированном исследовании принимали участие пациенты с солидными опухолями, которым проводили многократную высоко- или умеренноэметогенную химиотерапию (исключение — режим АС). В соответствии с рандомизацией (3:1) в 1-й день

1-го цикла пациенты группы исследования за 60 мин до введения цитостатиков принимали капсулу NEPA (нетупитант 300 мг + палоносетрон 0,50 мг), за 30 мин до введения — дексаметазон 12 мг внутрь, и далее, только при высокоэметогенной химиотерапии, дексаметазон 8 мг со 2-го по 4-й день 1-го цикла. Пациенты группы сравнения также за 60 мин до введения цитостатиков принимали апрепитант 125 мг и палоносетрон 0,50 мг, за 30 мин до введения цитостатиков — дексаметазон 12 мг в 1-й день 1-го цикла. Далее, по утрам, в группе высокоэметогенной химиотерапии пероральный прием апрепитанта 80 мг и дексаметазона 8 мг продолжали со 2-го по 4-й дни 1-го цикла. При химиотерапии умеренной эметогенности прием апрепитанта 80 мг продолжали со 2-го по 3-й день цикла без дексаметазона.

Эффективность терапии оценивали с использованием следующих критериев: полный ответ, предусматривающий отсутствие осложнений и необходимости в назначении дополнительной терапии; отсутствие значимой тошноты (изменения <25 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале) с оценкой в острую и отсроченную фазы после введения цитостатиков на протяжении первых 4 циклов.

В 1-м исследовании было рандомизировано 1455 пациентов: 726 — в группу NEPA и 729 — в группу палоносетрона. Из них в 1450 (99,7 %) наблюдениях проведено 5969 циклов химиотерапии (1438 (98,8 %) пациентов закончили цикл) и в 1286 (88,4 %) наблюдениях проведены множественные циклы (в 1107 (76,1 %) случаях — 4 и более цикла). Большинство пациентов завершили лечение после планируемых 4 курсов; в 35,7 % наблюдений проведено 5, в 26,7 % — 6 циклов химиотерапии. Большинство (98,1 %) пациентов были женского пола, с медианой возраста 54 года, в 97,4 % случаев получали химиотерапию по поводу рака молочной железы.

Во 2-м исследовании было рандомизировано 2413 пациентов: 309 — в группу NEPA и 104 — в группу пероральной терапии апрепитантом и палоносетроном. Из них 412 (99,8 %) получили в общей сложности 1961 цикл химиотерапии; 405 (98,1 %) завершили 1 цикл, 311 (75,3 %) — 4 и более, 51,6 % — 5 циклов, 40,0 % — 6 циклов. Большинство (50 %) пациентов были женского пола, с медианой возраста 58 лет, с опухолями легких/бронхов (37,4 % случаев). До включения в исследование большинство из них (75,7 %) получали умеренноэметогенную химиотерапию.

В 1-м исследовании убедительно продемонстрировано превосходство Акинзео (NEPA) в сравнении с палоносетроном в предупреждении индуцированных цитостатиками тошноты и рвоты в острой и отсроченной фазах при проведении 1 цикла в режиме АС с высокой частотой полного эффекта в группе ($p < 0,05$) и в предупреждении тошноты в острой фазе ($p < 0,05$) и незначительной — в отсроченной фазе ($p < 0,05$) 1, 2

и 4-го циклов. Во 2-м исследовании NEPA превосходил апрепитант и палоносетрон в эффективности предупреждения тошноты и рвоты при проведении пациентам с солидными опухолями высоко- и умеренно-эметогенной химиотерапии. Анализ результатов исследований убедительно демонстрирует превосходство в показателях эффективности и безопасности NEPA в сравнении с палоносетроном у пациентов с солидными опухолями. NEPA предотвращает индуцированную химиотерапией тошноту и рвоту в 74,3–83,8 % случаев и полностью предотвращает тошноту в 79,8–88,3 % наблюдений, незначительную тошноту – в 74,6–80,2 % случаев как в острой, так и в отсроченной фазах.

Оригинальное пострегистрационное проспективное исследование было выполнено J. Schilling и соавт. [19]. В исследование включили 1197 больных раком молочной железы, получивших 3 цикла высокоэметогенной химиотерапии антрациклинами (доксорубицин или эпирубицин) в комбинации с циклофосфамидом (режим AC). Для предупреждения развития индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты пациентки получали NEPA согласно инструкции. Цели исследования – улучшение качества жизни больных, оценка эффективности и переносимости NEPA. Авторы подчеркивают, что при проведении 1 цикла химиотерапии большинство пациенток (84 %) отметили «отсутствие влияния химиотерапии на ежедневное качество жизни». Частота полного предупреждения эметогенных проявлений составила 86, 88 и 81 % в острой фазе 1-го цикла при хорошем профиле безопасности на протяжении всего исследования.

На наш взгляд, особый интерес представляет исследование с участием 1089 пациентов из разных стран, посвященное изучению отношения пациентов к лечению и соблюдения ими рекомендаций врача по режиму поддерживающей терапии в процессе проведения эметогенной химиотерапии. Результаты этого оригинального исследования были представлены М. Аарго и соавт. на ASCO в мае 2020 г. Представляя исследование, авторы обосновали необходимость его проведения тем, что в рекомендациях, касающихся проведения профилактики индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты, преимущественно отражены меры лекарственной профилактики и дан ряд рекомендаций общего характера, однако нет рекомендаций по соблюдению указаний врача, сохранению приверженности пациентов лечению и следованию выбранному режиму приема препаратов. По завершении исследования, анализируя литературу и полученные в процессе проведения исследования данные, опросы пациентов и врачей, авторы пришли к заключению, что приверженность пациентов следованию рекомендациям врача субоптимальна [20].

Опыт использования NEPA в реальной клинической практике с целью профилактики развития тошно-

ты и рвоты у пациентов, получающих химиотерапию в режимах FOLFIRINOX и FOLFOXIRI и бевацизумаб, представили R. de Luca и соавт. [21]. Это проспективное исследование было проведено в период до и во время пандемии COVID-19. Цель его состояла в оценке эффективности и безопасности однократной пероральной дозы NEPA (Акинзео) в комбинации с 12 мг дексаметазона при проведении химиотерапии пациентам с распространенным колоректальным раком и распространенным раком поджелудочной железы (протоковой аденокарциномой), ранее не получавшим противоопухолевую лекарственную терапию и поддерживающую терапию блокаторами серотониновых рецепторов (5-НТ3) и блокаторами рецепторов нейрокинина 1-го типа (NK1). Авторы подчеркивают высокую эффективность NEPA (Акинзео) в предупреждении тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией, составившую 96,8 % в группе пациентов, получавших химиотерапию в режиме FOLFOXIRI + бевацизумаб, и 94,6 % при химиотерапии в режиме FOLFIRINOX на протяжении всего исследования. Эффективность препарата в острой и отсроченной фазах составила 92,8 и 94,2 % соответственно при химиотерапии в режиме FOLFOXIRI + бевацизумаб и 96,2 и 94,6 % при химиотерапии в режиме FOLFIRINOX.

Тошнота и рвота – наиболее тягостные для пациента побочные эффекты противоопухолевой терапии. Введение цитостатиков, обладающих умеренным и высоким эметогенным потенциалом, без назначения средств, предупреждающих развитие тошноты и рвоты, с одной стороны, существенно меняет и ухудшает качество жизни пациента, с другой – становится одной из самых частых причин отказа пациента от продолжения терапии. Наиболее сложна профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при химиотерапии средней и высокой эметогенности.

Палоносетрон, современный антагонист 5-НТ3-рецепторов, выгодно отличается от других препаратов этой группы особенностями фармакокинетики, высокой эффективностью, безопасностью и удобным режимом введения. Палоносетрон в комбинации с дексаметазоном и, при наличии показаний, с антагонистом нейрокининовых рецепторов (что повышает его эффективность) предупреждает развитие индуцированных противоопухолевой лекарственной терапией тошноты и рвоты у пациентов с различной локализацией злокачественных новообразований, включая заболевания гематологического профиля.

Отдельный интерес представляет опыт применения пероральной формы – комбинации 2 антагонистов рецепторов серотонина и рецепторов нейрокинина в фиксированных дозах, с одновременным назначением дексаметазона.

Полагаем, что важными задачами в аспекте обсуждаемых в статье вопросов остаются поиск, оценка

эффективности и безопасности новых препаратов для проведения поддерживающей терапии, направленной на предупреждение или уменьшение тошноты и рвоты, индуцированных противоопухолевой терапией. Не менее важно иметь собственный клинический опыт, возможность его обобщения, анализа и обсу-

ждения. Важны исследования по фармакоэкономике, решение экономических вопросов оплаты поддерживающей терапии, особенно при ее проведении в амбулаторных условиях. Не менее важна и работа с пациентами, направленная на соблюдение рекомендаций врача.

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

- Gregory R.E., Ettinger D.S. 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs* 1998;55(2):173–89. DOI: 10.2165/00003495-199855020-00002
- Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М., 2013. 511 с.
Perevodchikova N.I. Guidelines for the chemotherapy of neoplastic diseases. Moscow, 2013. 511 p. (In Russ.)
- Engel Ayer Botrel T., Clark O.A.C., Clark L. et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT₃R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatments: Systematic review and metaanalysis. *Support Care Cancer* 2011;19(6):823–32. DOI: 10.1007/s00520-010-0908-8
- Schilling J., Klare P., Wetzell A. et al. Efficacy of palonosetron-based antiemetic prophylaxis in breast cancer patients receiving anthracycline-containing adjuvant chemotherapy: A survey in 41 Germany gynecology practices. *J Clin Oncol* 2012;30(15 Suppl):e19540. DOI: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.e19540
- Владимирова Л.Ю., Миташок И.С., Сторожакова А.Э. и др. Опыт применения палонсетрона (оницита) у больных солидными опухолями, получающих цитостатическую терапию. *Вопросы онкологии* 2015;61(4):653–5.
Vladimirova L.Yu., Mitashok I.S., Storozhakova A.E. et al. Experience with the use of palonosetron (Onyctate) in patients with solid tumors receiving cytostatic therapy. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2015;61(4):653–5. (In Russ.)
- Giralt S.A., Mangan K.F., Maziarz R.T. et al. Three palonosetron regimens to prevent CINV in myeloma patients receiving multiple-day high-dose melphalan and hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2011;22(4):939–46. DOI: 10.1093/annonc/mdq457
- Ptushkin V.V., Sharkurov N.N., Mayorova S.J. et al. Randomised comparison of palonosetron and ondansetron both combined with dexamethasone in prevention of emesis in lymphoma patients receiving moderately emetogenic regimen bendamustine and rituximab. Available at: <https://library.ehaweb.org/eha/2016/21st/132732/vadim.ptushkin.randomised.comparison.of.palonosetron.and.ondansetron.both.html>
- Kim S.K., Choi Y.J., Song M.G. et al. Efficacy of palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with stomach cancer receiving FOLFOX4 regimen. *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl):abstr e19580.
- Aapro M., Fabi A., Nolè F. et al. Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2010;21(5):1083–8. DOI: 10.1093/annonc/mdp584
- Komatsu Y., Okita K., Yuki S. et al. Open-label, randomized, comparative, phase III study on effects of reducing steroid use in combination with Palonosetron. *Cancer Sci* 2015;106(7):891–5. DOI: 10.1111/cas.12675
- Celio L., Frustaci S., Denaro A. et al. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, phase III trial. *Support Care Cancer* 2011;19(8):1217–25. DOI: 10.1007/s00520-010-0941-7
- Furukawa N., Kanayama S., Tanase Y. et al. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone to prevent nausea and vomiting in patients receiving paclitaxel and carboplatin. *Support Care Cancer* 2015;23(11):3317–22. DOI: 10.1007/s00520-015-2760-3
- Kosaka Y., Tanino H., Sengoku N. et al. Phase II randomized, controlled trial of 1 day versus 3 days of dexamethasone combined with palonosetron and aprepitant to prevent nausea and vomiting in Japanese breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2016;24(3):1405–11. DOI: 10.1007/s00520-015-2905-4
- Okada Y., Oba K., Furukawa N. et al. One-day versus three-day dexamethasone in combination with palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and individual patient data-based meta-analysis. *Oncologist* 2019;24(12):1593–600. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0133
- Celio L., Bonizzoni E., Zattarin E. et al. Impact of dexamethasone-sparing regimens on delayed nausea caused by moderately or highly emetogenic chemotherapy: a meta-analysis of randomised evidence. *BMC Cancer* 2019;19(1):1268. DOI: 10.1186/s12885-019-6454-y
- Ito Y., Tsuda T., Minatogawa H. et al. Placebo-controlled, double-blinded phase III study comparing dexamethasone on day 1 with dexamethasone on days 1 to 3 with combined neurokinin-1 receptor antagonist and palonosetron in high-emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2018;36(10):1000–6. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.4375
- Watanabe D., Iihara H., Fujii H. et al. One-day versus three-day dexamethasone with nrlra for patients receiving carboplatin and moderate emetogenic chemotherapy: a network meta-analysis. *Oncologist* 2022;27(6):e524–e532. DOI: 10.1093/oncolo/oyac060
- Schwartzberg L., Karthaus M., Rossi G. et al. Fixed combination of oral NEPA (netupitant-palonosetron) for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple cycles of chemotherapy: Efficacy data from 2 randomized, double-blind phase III. *Cancer Med* 2019;8(5):2064–73. DOI: 10.1002/cam4.2091
- Schilling J., Kurbacher C.M., Hanusch C. et al. Quality of life effects of an oral fixed combination of netupitant and palonosetron in chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention: real-world evidence in patients with breast cancer receiving anthracycline-cyclophosphamide-based chemotherapy. *Breast Care (Basel)* 2022;17(2):130–6. DOI: 10.1159/000514891
- Aapro M., Caprariu Z., Chilingirov P. et al. Assessing the impact of antiemetic guideline compliance on prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the nausea/emesis registry in oncology (NERO). *Eur J Cancer* 2022;166:126–33. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.01.028
- De Luca R., Volpe C., Mistretta O. et al. NEPA (netupitant/palonosetron) for the antiemetic prophylaxis of nausea and vomiting induced by chemotherapy (CINV) with Folfirinoy and Folfixiri even during the COVID-19 pandemic: A real-life study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(16):5310–7. DOI: 10.26355/eurrev_202108_26552

Вклад авторов

М.М. Константинова, Р.М. Палтуев: разработка концепции статьи, получение и анализ данных, написание, редактирование, проверка и утверждение статьи.

Authors' contributions

M.M. Konstantinova, R.M. Paltuev: developing the concept of the article, obtaining and analyzing data, writing, editing, checking and approving the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>

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.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-38-47



Популяционные факторы прогноза выживаемости при раке молочной железы: анализ по данным Архангельского областного канцер-регистра за 2000–2020 гг.

А.В. Агаева^{1,2}, А.В. Светлакова^{1,2}, Д.Д. Громов^{1,2}, О.В. Чемакина^{1,2}, Л.Е. Валькова^{1,2}, А.А. Дяченко¹, Д.В. Богданов^{1,2}, М.Ю. Вальков^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 163061 Архангельск, проспект Троицкий, 51;

²ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»; Россия, 163045 Архангельск, проспект Обводный, 145, корп. 1

Контакты: Анна Викторовна Агаева agaeva@onko29.ru

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) лидирует в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире и России. Эпидемиологические факторы прогноза выживаемости РМЖ в России изучены недостаточно.

Цель исследования – оценить факторы прогноза выживаемости при РМЖ по данным Архангельского областного канцер-регистра за 2000–2020 гг. и выживаемость в период пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Сведения обо всех случаях РМЖ за 2000–2020 гг. извлечены из базы данных Архангельского областного канцер-регистра. Оценивали опухолеспецифическую выживаемость с помощью методов Каплана–Мейера и метода life tables. Степень влияния на прогноз отдельных факторов, доступных в базе данных регистра, оценивали в регрессии Кокса.

Результаты. В итоговый анализ вошло 9089 случаев РМЖ. За период наблюдения зарегистрировано 2723 смерти от РМЖ. Показатели 1-, 5- и 10-летней выживаемости во всей популяции составили 91,6; 73,0 и 64,0 % соответственно. Во множественной регрессионной модели риск смерти от РМЖ повышался в 2,9; 8,2; 21,3 и 6,8 раза при II, III, IV и неизвестной стадии; в 2,1 раза при локализации опухоли в области соска и ареолы; на 33 % при протоковом раке сравнительно с дольковым; в 1,8 и 2,6 раза у получавших паллиативное лечение и не получавших лечения; на 33 % у женщин в возрасте 80 лет и старше; на 22 % у проживающих в сельской местности. В период 2013–2019 гг. 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость достигла 79,1 %, что на 14 и 6 % выше, чем в 2000–2006 и 2007–2012 гг. В период пандемии COVID-19 показатели выживаемости не снижались.

Выводы. Риск смерти от РМЖ повышен при распространенных стадиях, протоковой морфологии, локализации опухоли в сосково-ареолярной области, возрасте старше 80 лет и проживании в сельской местности. В период пандемии COVID-19 выживаемость при РМЖ не ухудшалась, но это требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак молочной железы, выживаемость, факторы прогноза, популяционный канцер-регистр

Для цитирования: Агаева А.В., Светлакова А.В., Громов Д.Д. и др. Популяционные факторы прогноза выживаемости при раке молочной железы: анализ по данным Архангельского областного канцер-регистра за 2000–2020 гг. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):38–47. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-18-1-38-47

Population factors predicting survival in breast cancer: analysis according to the data of the Arkhangelsk Regional Cancer Registry in 2000–2020

A.V. Agaeva^{1,2}, A.V. Svetlakova^{1,2}, D.D. Gromov^{1,2}, O.V. Chemakina^{1,2}, L.E. Valkova^{1,2}, A.A. Dyachenko¹, D.V. Bogdanov^{1,2}, M. Yu. Valkov^{1,2}

¹Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia; 51 Troitskiy Prospect, Arkhangelsk 163061, Russia;

²Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary; Build. 1, 145 Obvodnyy Prospect, Arkhangelsk 163045, Russia

Contacts: Anna Viktorovna Agaeva agaeva@onko29.ru

Background. Breast cancer (BC) is the leading cancer in the world and in Russia. Epidemiological factors predicting breast cancer survival in Russia have not been studied enough.

Aim. To evaluate the factors predicting survival in BC by the data of the Arkhangelsk Regional Cancer Registry in 2000–2020 and the survival during the COVID-19 pandemic

Materials and methods. Data on all cases of BC for 2000–2020 retrieved from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry database. Cancer-specific survival was estimated using the Kaplan–Meier and the life tables method. The prognostic value of variables available in Arkhangelsk Regional Cancer Registry was assessed in Cox regression.

Results. The final analysis included 9,089 cases of breast cancer. During the observation period, 2723 deaths from breast cancer were registered. The one-, five- and ten-year survival rates in the entire population were 91.6 %, 73.0 % and 64.0 %, respectively. In a multivariate analysis, the risk of death from BC increased by 2.9, 8.2, 21.3 and 6.8 at 2, 3, 4 and unknown stages; 2.1 times with the localization of the tumor in the area of the nipple and areola; by 33 % in ductal cancer compared with lobular cancer, by 1.8 and 2.6 times in those who received palliative treatment and did not receive treatment; by 33 % in women aged 80 years and older; by 22 % for those living in rural areas. In the period 2013–2019, the 5-year cancer-specific survival reached 79.1 %, which is 14 % and 6 % higher than in the periods 2000–2006 and 2007–2012. Survival rates have not declined during the COVID-19 pandemic.

Conclusion. The risk of death from BC is increased in advanced stages, ductal morphology, localization in the nipple-areolar region, age over 80 years, and living in rural areas. During the COVID-19 pandemic BC survival did not worsen, but this requires further study.

Keywords: breast cancer, survival, prognostic factors, population-based cancer registry

For citation: Agaeva A.V., Svetlakova A.V., Gromov D.D. et al. Population factors predicting survival in breast cancer: analysis according to the data of the Arkhangelsk Regional Cancer Registry in 2000–2020. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(1):38–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-38-47

Введение

По данным Международного агентства исследования рака, в 2020 г. глобально расчетное число заболевших раком молочной железы (РМЖ) составило 2,2 млн, а стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости и смертности составили 57,8 и 13,6 случая на 100 тыс. населения соответственно [1, 2]. В России РМЖ является ведущей онкологической патологией среди лиц обоего пола (12,1 %), а также среди женщин (22,1 %) на фоне неуклонного роста показателей заболеваемости: в 2021 г. стандартизованный показатель составлял 50,4 на 100 тыс. населения. При этом стандартизованный по возрасту показатель смертности от РМЖ за последние 11 лет в России снизился с 16,5 до 12,5 на 100 тыс. населения [3].

Противоположно направленные тренды заболеваемости и смертности отражают рост выживаемости при РМЖ. В глобальной программе прослеживания выживаемости онкологических больных CONCORD-3 установлено, что 5-летняя нетто-выживаемость при РМЖ существенно возросла в период с 2000 по 2014 г. в подавляющем большинстве стран. В последний анализируемый период (2010–2014 гг.) она была выше 85 % в 25 странах с высоким уровнем дохода и заметно снижалась в странах со сниженным доходом. В России этот показатель составил 71 %. Потенциальными причинами различий в выживаемости сравнительно с экономически развитыми странами называют более высокую распространенность РМЖ при первичной диагностике и ограничение доступа к качественному лечению [4].

Эпидемиологический анализ при злокачественных новообразованиях (ЗНО), основанный на данных популяционных регистров рака, включает оценку заболеваемости, а при наличии достоверной и своевременной информации об умерших – и оценку смертности и выживаемости. Расчет популяционных показателей выживаемости при ЗНО – стандартный подход для оценки общей эффективности организации противоопухолевой борьбы на эпидемиологическом уровне [5, 6]. В соответствии с данными эпидемиологических анализов возраст на момент установления диагноза, раса, семейное положение, размер опухоли, стадия Т, стадия М, степень злокачественности опухоли и множественность злокачественных опухолей являются независимыми предикторами смерти пациентов с РМЖ [7, 8].

Анализ популяционных факторов прогноза выживаемости при РМЖ позволяет выявить потенциально уязвимые группы больных, на которых могли бы быть направлены целевые организационные меры. Однако в России он представлен небольшим количеством исследований [9, 10], а данные анализов из других стран не могут быть автоматически экстраполированы на российскую популяцию. Популяционный Архангельский областной канцер-регистр (АОКР) осуществляет сплошной учет ЗНО с 2000 г., его качество подтверждено неоднократными международными аудитам, что позволяет использовать его данные для исследований.

Цель работы – установить и количественно оценить факторы прогноза выживаемости при РМЖ по данным сплошной когорты больных, зарегистрированных и прослеженных в АОКР в 2000–2020 гг. Другой

целью является оценка выживаемости больных РМЖ, получавших лечение в период пандемии COVID-19 в 2020 г.

Материалы и методы

Характеристика наблюдений. Была выполнена сплошная выборка всех случаев инвазивного (морфологический код МКБО-3 xxxx/3) РМЖ из АОКР за 2000–2020 гг. Данные были деперсонализированы, в дальнейшем при необходимости пополнения и модификации рабочей базы данных для сопоставления с базой данных АОКР использовался идентификационный номер пациентов.

Для анализа использовались следующие переменные: возраст (с разбивкой на возрастные подгруппы: до 40, 40–49, 50–59, 60–79 и 80+ лет), место проживания (город/село), точные даты установления диагноза и смерти, код классификации по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, стадия заболевания в соответствии с классификацией TNM UICC 8-го издания, морфологический тип в соответствии с кодом ICDO 3.1. Поскольку регистр рака не собирает подробные сведения о лечении, переменная, кодирующая лечение, включала: 1) специальное лечение, включая хирургическое (признак намерения радикального подхода); 2) специальное противоопухолевое лечение без хирургического (паллиативное); 3) нет сведений о лечении.

Методы анализа. Оценивали опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ), характеризующую промежуток времени между датой установления диагноза и датой смерти от РМЖ либо осложнений, связанных с его лечением. Сведения о смерти от РМЖ получали из переменной «код причины смерти» (C50.x), доступной в базе данных регистра. Смерти от других видов рака и от причин, не связанных с ЗНО, событиями не считали. Живых пациентов и пациентов, выбывших из-под наблюдения, цензурировали по дате выгрузки верифицированной базы данных минус 2 мес (1 октября 2022 г.) и по дате последней явки соответственно. Временной лаг для оценки статуса больных использовали для обеспечения надежности сведений о смерти больных, учитывая то, что база данных регистра рака обновляется ежемесячно.

Опухолеспецифическую выживаемость оценивали с помощью методов Каплана–Мейера и метода life tables, различия в выживаемости между популяционными подгруппами оценивали с помощью *log-rank*-метода. Степень влияния на прогноз отдельных факторов, доступных в базе данных регистра, оценивали в одно- и многофакторной регрессии Кокса. Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Всего в выборке оказалось 9222 записи о РМЖ, зарегистрированные в период с 2000 по 2020 г. Из них

133 случая с нулевой продолжительностью жизни были зарегистрированы посмертно. Согласно правилам Международного агентства по изучению рака, оценка выживаемости в таких случаях не проводится в связи с неизвестным временем течения заболевания. В итоговый анализ вошло 9089 случаев РМЖ.

За период наблюдения зарегистрировано 2723 смерти от РМЖ. Показатели 1-, 5- и 10-летней выживаемости во всей популяции составили 91,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 91,0–92,2), 73,0 % (ДИ 72,0–73,9) и 64,0 % (ДИ 62,8–65,2) соответственно. Выживаемость больных РМЖ в зависимости от учитываемых факторов прогноза представлена в табл. 1.

За 21 год в АОКР зарегистрировано 58 случаев РМЖ у мужчин, что составляет 0,6 % общей популяции больных. Показатели выживаемости пациентов мужского пола несущественно отличались от таковых в женской популяции.

Другие доступные в регистре факторы существенно определяли прогноз. Так, показатели 5-летней выживаемости у больных 60 лет и старше прогрессивно уменьшались сравнительно с больными моложе 60 лет, особенно эта тенденция прослеживается в пожилом возрасте (80 лет и старше). Проживание в сельской местности также оказывает неблагоприятное влияние на прогноз: 5-летняя выживаемость этих больных на 7 % ниже, чем у проживающих в городах ($p < 0,05$).

Выживаемость больных дольковым РМЖ существенно выше, чем при наиболее часто встречающемся варианте неспецифицированной протоковой карциномы: более 5 лет были живы 83,5 % против 74,1 % больных. Отсутствие морфологического подтверждения было связано с наименьшим уровнем 5-летней ОСВ. При топографическом расположении опухоли в квадрантах (C50.1–5) 5-летняя выживаемость варьировала в пределах 82,0–79,3 %. При редком расположении первичной опухоли в добавочной аксиллярной дольке (C50.6) этот показатель составлял 85,0 %, а при исходном поражении соска (C50.0) – 73,6 %. Расположение опухоли в 2 и более анатомических областях и неуточненная топография были ассоциированы с наихудшим прогнозом ($p < 0,05$).

Стадия заболевания является наиболее значимым эпидемиологическим фактором прогноза: более 5 лет были живы 96,6; 86,2; 57,6; 16,1 и 33,7 % больных при I, II, III, IV и неизвестной стадиях РМЖ соответственно. Закономерно наиболее высокими были показатели выживаемости у больных РМЖ, получавших радикальное лечение, включавшее хирургическое удаление первичной опухоли. При паллиативном лечении и при отсутствии в регистре сведений о лечении 5-летняя выживаемость была существенно ниже – 59,3 и 43,8 % соответственно.

Показатели выживаемости существенно возрастали в течение анализируемого периода. Максимального

Таблица 1. Опухолеспецифическая выживаемость при раке молочной железы в зависимости от факторов, доступных в базе данных регистра рака. Данные Архангельского областного канцер-регистра за 2000–2020 гг.

Table 1. Cancer-specific survival in breast cancer by the risk factors available in cancer registry. Arkhangelsk Regional Cancer Registry data, 2000–2020

Фактор Factor	Число пациентов Number of patients	1-летняя опухолеспецифическая выживаемость, % (95 % доверительный интервал) 1-yea, cancer-specific survival, % (95 % confidence interval)	5-летняя опухолеспецифическая выживаемость, % (95 % доверительный интервал) 5-year cancer-specific survival, % (95 % confidence interval)
Пол: Gender:			
женщины females	9031	92,0 (91,4–92,5)	73,2 (72,2–74,1)
мужчины males	58	89,5 (78,1–95,1)	69,4 (53,9–80,6)
Возраст, лет: Age, years old:			
0–39	510	94,5 (92,1–96,2)	74,5 (70,2–78,2)
40–49	1583	94,9 (93,7–95,9)	78,1 (75,9–80,1)
50–59	2438	93,6 (92,5–94,4)	75,1 (73,2–76,8)
60–79	3975	90,8 (89,8–91,6)	72,0 (70,5–73,5)
80 и старше 80 and older	583	77,2 (73,4–80,5)	51,6 (46,5–56,5)
Место проживания: Place of residence:			
город urban	6882	92,5 (91,8–93,1)	74,7 (73,6–75,8)
село rural	2207	89,0 (87,6–90,2)	67,6 (65,5–69,6)
Топография: Topography:			
сосок и ареола C50.0 nipple and areola C50.0	48	97,9 (85,9–99,7)	73,6 (58,1–81,4)
центральная часть C50.1 central portion C50.1	1821	97,0 (96,1–97,7)	82,0 (80,1–83,8)
верхневнутренний квадрант C50.2 upper-inner quadrant C50.2	1005	96,7 (95,4–97,6)	82,3 (79,6–84,7)
нижневнутренний квадрант C50.3 lower-inner quadrant C50.3	390	96,1 (93,6–97,6)	80,9 (76,3–84,7)
верхненаружный квадрант C50.4 upper-outer quadrant C50.4	3089	95,9 (95,1–96,6)	79,7 (78,2–81,2)
нижненаружный квадрант C50.5 lower-outer quadrant C50.5	639	97,6 (96,1–98,6)	79,2 (75,5–82,3)
подмышечная задняя часть C50.6 axillary tail of breast C50.6	20	85,0 (60,4–94,9)	85,0 (60,4–94,9)
поражение, выходящее за пределы одной локализации C50.8 overlapping lesion of breast C50.8	1207	82,2 (79,9–84,2)	50,2 (47,1–53,2)
неуточненной части C50.9 unspecified breast C50.9	870	64,4 (0,61–0,67)	39,4 (35,8–42,9)
Морфология: Morphology:			
инвазивная протоковая карцинома invasive ductal carcinoma	8148	93,2 (92,6–93,7)	74,1 (73,1–75,1)
дольковая карцинома lobular carcinoma	466	94,6 (92,1–96,3)	83,5 (79,5–86,7)
редкие формы rare subtypes	109	87,0 (79,1–92,1)	75,1 (64,1–83,2)
неизвестна unknown	366	53,8 (48,4–58,8)	30,2 (24,8–39,4)

Окончание табл. 1
End of the table 1

Фактор Factor	Число пациен- тов Number of patients	1-летняя опухолеспецифиче- ская выживаемость, % (95 % доверительный интервал) 1-yea, cancer-specific survival, % (95 % confidence interval)	5-летняя опухолеспецифиче- ская выживаемость, % (95 % доверительный интервал) 5-year cancer-specific survival, % (95 % confidence interval)
Стадия: Stage:			
I	1587	99,8 (99,3–99,9)	96,6 (95,5–97,4)
II	4155	98,7 (98,3–99,0)	86,2 (85,0–87,3)
III	2247	91,1 (89,8–92,2)	57,6 (55,3–59,7)
IV	904	54,5 (51,25–7,7)	16,1 (13,4–18,7)
неизвестна unknown	196	51,2 (43,9–58,0)	33,7 (25,6–41,0)
Лечение: Treatment:			
радикальное radical	5707	98,4 (98,1–98,7)	85,2 (84,2–86,2)
паллиативное palliative	1805	91,6 (90,2–98,2)	59,1 (56,7–61,5)
нет сведений о лечении no data on treatment	1577	65,9 (63,5–68,3)	43,8 (41,1–46,4)
Период: Time period:			
2000–2006	2507	88,7 (87,4–89,9)	64,1 (62,0–65,9)
2007–2012	2532	90,9 (89,7–92,0)	73,1 (71,3–74,8)
2013–2019	3593	93,8 (92,9–94,5)	79,1 (77,7–80,5)
2020	457	95,3 (92,8–96,9)	–

уровня ОСВ пациентов с РМЖ достигла в период 2013–2019 гг. (93,8 и 79,1 % для 1- и 5-летнего показателя соответственно). Однолетняя выживаемость больных, получавших лечение в период разгара пандемии COVID-19, в 2020 г., не снижалась сравнительно с предыдущим периодом, составив 95,3 %.

Результаты одно- и многофакторного регрессионного анализа ОСВ представлены в табл. 2.

Выживаемость пациентов с РМЖ мужского пола статистически значимо не отличалась от таковой у женщин. Проживание больных РМЖ в сельской местности было связано со значимым увеличением риска смерти от этого заболевания как в одно-, так и в многофакторном анализе – на 32 и 22 % соответственно. Риск смерти у пациентов возрастных групп моложе 40, 40–49, 50–59 и 60–79 лет варьировал мало, но был в 2,2 раза в однофакторном и на 33 % в многофакторном анализе выше у больных старческого возраста.

Благоприятным фактором можно считать расположение опухоли в аксиллярной добавочной доле (C50.6): точечное значение отношения рисков после коррекции на все доступные факторы составило 0,43, или в 2,5 раза ниже, чем в референтной группе пациенток с первичной опухолью, расположенной в верхненаружном квадранте, но эти различия статистически незначимы в связи с небольшим числом наблюдений

С50.6: такая локализация была выявлена только у 20 больных. В многофакторном анализе риск смерти у пациенток с расположением опухоли в сосково-ареолярной области был в 2 раза выше сравнительно с референтной группой. Прогноз выживаемости значимо ухудшается при расположении опухоли в 1 и более областях и при неуточненном расположении: после коррекции на все доступные факторы риск смерти этих больных был выше на 60–66 % сравнительно с другими топографическими кодами.

Риск смерти больных РМЖ с морфологией дольковой карциномы ниже, чем при наиболее частой форме протоковой инвазивной карциномы; отсутствие морфологического подтверждения рака было ассоциировано с более высоким риском смерти (в 4,6 раза), а в многофакторном анализе – на 44 % ($p < 0,05$).

Сравнительно с I стадией РМЖ риск смерти при II, III, IV и неизвестной стадии был выше в 3, 10, 39 и 17 раз соответственно. Поправка на другие факторы в целом не изменила эти соотношения. Отношения рисков смерти от РМЖ составляли 3,2 и 4,7 у пациенток при паллиативном лечении и отсутствии в регистре сведений о лечении по сравнению с больными, чье лечение включало хирургическую операцию. После коррекции на другие факторы они значительно уменьшились, оставшись статистически значимыми.

Таблица 2. Одно- и многофакторный регрессионный анализ опухолевоспецифической выживаемости пациентов с раком молочной железы (регрессия Cox). Данные Архангельского областного канцер-регистра за 2000–2020 гг.

Table 2. Univariate and multivariate regression analysis of tumor-specific survival in breast cancer (Cox regression). Arkhangelsk Regional Cancer Registry data, 2000–2021

Фактор Factor	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
	Однофакторный Univariate	Многофакторный Multivariate
Пол: Gender: мужской male женский female	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 0,94 (0,58–1,52)	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 0,89 (0,52–1,41)
Возраст, лет: Age, years old: 0–39 40–49 50–59 60–79 80 и старше 80 years and older	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 1,0 (0,83–1,14) 0,95 (0,80–1,12) 1,15 (0,97–1,36) 2,21 (1,81–2,77)	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 0,84 (0,70–1,13) 0,87 (0,73–1,03) 1,04 (0,87–1,23) 1,33 (1,07–1,66)
Место проживания: Place of residence: город urban село rural	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 1,32 (1,22–1,44)	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 1,22 (1,12–1,33)
Топография: Topography: верхненаружный квадрант C50.4 upper-outer quadrant C50.4 сосок и ареола C50.0 nipple and areola C50.0 центральная часть C50.1 central part C50.1 верхневнутренний квадрант C50.2 upper-inner quadrant C50.2 нижневнутренний квадрант C50.3 lower-inner quadrant C50.3 нижненаружный квадрант C50.5 lower-outer quadrant C50.5 подмышечная задняя часть C50.6 axillary tail of breast C50.6 поражение, выходящее за пределы одной локализации C50.8 overlapping lesion C50.8 неуточненной части C50.9 unspecified breast C50.9	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 1,25 (0,74–2,13) 0,92 (0,81–1,03) 0,95 (0,82–1,11) 1,04 (0,84–1,23) 1,04 (0,88–1,23) 0,72 (0,27–1,95) 3,01 (2,69–3,34) 3,83 (3,39–4,32)	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 2,07 (1,21–3,50) 0,99 (0,88–1,12) 1,09 (0,94–1,26) 1,09 (0,88–1,35) 1,1 (0,93–1,32) 0,43 (0,16–1,17) 1,63 (1,43–1,79) 1,66 (1,46–1,91)
Морфология: Morphology: инвазивная протоковая карцинома ductal invasive carcinoma дольковая карцинома lobular carcinoma иные формы other forms неизвестна unknown	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 0,51 (0,41–0,64) 0,96 (0,62–1,49) 4,61 (4,01–5,30)	1,0 (референтная) 1.0 (reference) 0,75 (0,59–0,95) 1,29 (0,83–2,01) 1,44 (1,22–1,71)

Окончание табл. 2
End of the table 2

Фактор Factor	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
	Однофакторный Univariate	Многофакторный Multivariate
Стадия: Stage: I	1,0 (референтная) 1.0 (reference)	1,0 (референтная) 1.0 (reference)
II	3,13 (2,54–3,85)	2,9 (2,35–3,57)
III	10,25 (8,34–12,59)	8,2 (6,68–10,15)
IV	38,63 (31,24–47,76)	21,3 (17,09–26,59)
неизвестна unknown	17,43 (13,08–23,24)	6,8 (5,05–9,26)
Лечение: Treatment: радикальное radical паллиативное palliative нет сведений о лечении no info on treatment	1,0 (референтная) 1.0 (reference)	1,0 (референтная) 1.0 (reference)
	3,21 (2,97–3,53)	1,82 (1,61–1,94)
	4,73 (4,29–5,22)	2,62 (2,34–2,90)
Период: Time period: 2000–2006	1,0 (референтная) 1.0 (reference)	1,0 (референтная) 1.0 (reference)
2007–2012	0,72 (0,66–0,79)	0,77 (0,71–0,85)
2013–2019	0,53 (0,48–0,59)	0,71 (0,64–0,79)
2020	0,45 (0,32–0,61)	0,52 (0,37–0,71)

Примечание. Выделены статистически значимые изменения отношения рисков смерти в многофакторном анализе.
Note. Statistically significant changes in the ratio of risks of death in multivariate analysis are highlighted.

Риск смерти от РМЖ в периоды 2007–2012 и 2013–2019 гг. закономерно статистически значимо снижался по сравнению с референтным периодом 2000–2006 гг. Более того, в период пандемии COVID-19 он был ниже в 2 раза даже после коррекции на другие факторы.

Обсуждение

В эпидемиологическом исследовании, выполненном на сплошной выборке из популяционного канцер-регистра высокого качества, нами были установлены и количественно оценены факторы прогноза выживаемости при РМЖ. Наряду с известными факторами неблагоприятного прогноза, такими как распространенная стадия, пожилой возраст и паллиативный тип лечения [11, 12], риск смерти значимо повышался в случае проживания больных в сельской местности и при расположении первичной опухоли в сосково-ареолярной зоне. С благоприятным прогнозом выживаемости были связаны морфологический вариант дольковой карциномы и редкое расположение в добавочной аксиллярной дольке молочной железы. Риск

смерти от РМЖ не повышался у мужчин и во временной период пандемии COVID-19.

В нашем исследовании 5-летняя ОСВ в периоды 2007–2012 и 2013–2019 гг. составляла 73,1 и 79,1 %, что несколько выше, чем соответствующий показатель нетто-выживаемости 72,4 %, зарегистрированный в Архангельской области в период 2010–2014 гг. в исследовании CONCORD-3 [4]. Это может быть связано с различиями в подходах к расчету. Относительная, или нетто-выживаемость рассчитывается путем «вычитания» из наблюдаемой выживаемости фоновой смертности от всех причин, поэтому данный индикатор не требует подверженного субъективной оценке кода причины смерти [13] и является наиболее рекомендованным в популяционных эпидемиологических исследованиях. В планах нашей группы сравнить оба подхода в отдельном исследовании.

Возраст старше 80 лет в нашем анализе был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом выживаемости. Эти результаты согласуются с данными других популяционных анализов [7, 14]. Изучение факторов, влияющих на неблагоприятный исход у больных пожилого

возраста, запланировано в рамках углубленного эпидемиологического анализа.

Пятилетняя ОСВ больных, проживающих в сельской местности, была на 7 % ниже, что соответствует повышению риска смерти от РМЖ на 32 %. Это частично можно объяснить большей распространенностью РМЖ у этих больных на момент диагностики и более редким назначением радикального лечения, поскольку после поправки на эти факторы в многомерной модели риск смерти снизился до 22 %. Требуется углубленный анализ других факторов (назначение специфических методов лечения, маршрутизация, сопутствующая патология и др.) для выявления причин таких существенных различий в выживаемости и выработки конкретных мер для их преодоления. В других эпидемиологических анализах проживание в сельской местности также было связано с неблагоприятным прогнозом [15, 16].

В нашем исследовании установлено независимое неблагоприятное влияние на прогноз расположения первичного очага РМЖ в сосково-ареолярной зоне (C50.0), причем исходно незначимые различия в прогнозе стали статистически достоверными после коррекции на другие эпидемиологические факторы. В доступной литературе мы не смогли найти анализов, включавших расчет риска смерти при этой редкой топографии, однако в недавней публикации по данным SEER было показано, что больные раком Педжета представляют собой обособленную группу, которая требует специальных подходов к диагностике и лечению [17, 18].

Расположение первичной опухоли в аксиллярной дольке (топография C50.6), зарегистрированное только у 20 больных, в нашем эпидемиологическом анализе было ассоциировано с более высокой выживаемостью, чем при других топографиях. Это противоречит результатам, полученным в других популяционных анализах [19, 20]. Учитывая очень незначительное число наблюдений (20 случаев, или 0,2 % общей популяции за 22 года), это можно объяснить особенностями кодирования. Вероятно, такой код присваивали только маленьким опухолям, находящимся в пределах этой очень небольшой анатомической области, а при ее распространении на верхненаружный сегмент ей присваивали уже код C50.8. Поражение 2 и более анатомических областей в нашем исследовании было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом.

В многофакторном анализе мужской пол был связан с незначимым трендом к повышению риска смерти от РМЖ. В ранее опубликованных анализах мужской пол был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. Так, в основанном на анализе 670 случаев исследовании SEER мужчины с РМЖ имели значительно более низкую выживаемость по сравнению с женщинами: 7-летняя выживаемость составила 77,9 и 89,8 % ($p < 0,05$)

соответственно для пациентов, у которых диагноз был установлен за тот же период [19]. Особенно неблагоприятным прогностическим фактором является при HER2-положительном и трижды негативном молекулярно-биологических вариантах РМЖ у мужчин [20]. В дальнейшем мы планируем проанализировать влияние на выживаемость больных РМЖ, в том числе мужского пола, молекулярно-биологических факторов.

Показатели 1-летней ОСВ при РМЖ не ухудшались в период пандемии COVID-19. Более того, по данным нашего предыдущего анализа, число вновь выявленных случаев и распределение по стадиям РМЖ в Архангельской области (АО) существенно не изменились в этот период [21]. Это согласуется с результатами исследований выживаемости РМЖ, а также при сравнении с другими видами ЗНО [22, 23]. Исследователи связывают улучшение либо неухудшение выживаемости при РМЖ со смертью пациенток старческого возраста от иных причин, в первую очередь от COVID-19. Ограничением этих исследований является короткий промежуток времени (доступен лишь анализ 1-летней ОСВ), в течение которого невозможно полностью проследить все исходы. Требуется последующий анализ в более отдаленном периоде, чтобы оценить последствия пандемии COVID-19 на популяции больных РМЖ в АО.

Наше исследование основано на анализе более 9000 наблюдений, зарегистрированных на территории АО в течение длительного периода времени. Это придает анализу высокую статистическую мощь, позволяющую выявить закономерности, недоступные в клинических анализах. Популяционный анализ позволяет оценить не только доступные в клинических анализах факторы прогноза, такие как стадия, морфологический вариант опухоли, возраст больных, но и эпидемиологические, например место проживания больных. Таким образом, выявляются группы больных, нуждающиеся в улучшении организации их лечения и диагностики. Это является преимуществом нашего исследования.

Архангельский областной канцер-регистр, как и большинство других регистров рака, не собирает потенциально значимую информацию о вредных привычках (употребление алкоголя, табакокурение), персонализированные данные пациентов (рост, масса тела, акушерско-гинекологический анамнез), социально-экономические данные. Более того, в регистре отсутствуют детальные сведения о лечении (вид операции, число удаленных/пораженных лимфатических узлов, конкретные химио- и таргетные препараты, вид, доза и фракционирование лучевой терапии и др.) и молекулярно-биологическом профиле опухоли. Все это ограничивает анализ всех возможных предикторов выживаемости. Детализованные характеристики опухоли доступны в госпитальной базе данных Архангельского

клинического онкологического диспансера. В нашем исследовании планируется совмещение госпитальной и эпидемиологической баз для проведения эпидемиологического исследования высокого разрешения.

Выводы

В эпидемиологическом анализе, основанном на сплошной выборке 9089 больных РМЖ, у которых рак был диагностирован в 2000–2020 гг., установлено, что риск смерти от заболевания ассоциирован с более распространенными стадиями, гистологическим вариан-

том протокового рака (сравнительно с дольковым), локализацией первичного очага в сосково-ареолярной области, а также возрастом старше 80 лет и проживанием в сельской местности. Выживаемость больных РМЖ мужского пола не отличалась от таковой у женщин. В период пандемии COVID-19 выживаемость при РМЖ не ухудшалась, но это требует дальнейшего изучения. Планируется углубленный эпидемиологический анализ молекулярно-биологических и клинических факторов прогноза выживаемости на основе совмещения базы данных регистра с госпитальной базой данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention World Cancer Reports. Ed. by C.P. Wild et al.
- Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (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, 2022. 252 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p. (In Russ.)
- Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391(10125):1023–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
- Классификация опухолей TNM. 8-я редакция. Том II: Опухоли головы и шеи. Рак молочной железы. Онкогинекология. Онкоурология. Под ред. И.В. Поддубной, А.Д. Каприна, В.К. Лядова. М.: Практическая медицина, 2022. С. 165–218. Classification of TNM tumors. 8th edn. Volume II: Tumors of the head and neck. Mammary cancer. Oncogynecology. Oncouriology. Eds.: I.V. Poddubnaya, A.D. Kaprin, V.K. Lyadov. Moscow: *Practicheskaya meditsina*, 2022. Pp. 165–218. (In Russ.)
- Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Коулман М.П. и др. Популяционный раковый регистр как ресурс для науки и практического здравоохранения. *Экология человека* 2017;(5):54–62. Valkov M.Yu., Karpunov A.A., Coleman M.P. et al. The Population Based Cancer Registry as a Resource for Research and Practical Healthcare. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology* 2017;(5): 54–62. (In Russ.)
- Wang Z., Xing L., Luo X., Ren G. A nomogram for survival prediction in 275,812 U.S. patients with breast cancer: a population-based cohort study based on the SEER database. *Gland Surg* 2022;11(7):1166–79. DOI: 10.21037/gs-22-321
- Niu Y., Zhang F., Chen D. et al. A comparison of Chinese multicenter breast cancer database and SEER database. *Sci Rep* 2022;12(1):10395. DOI: 10.1038/s41598-022-14573-4
- Мерабишвили В.М. Рак молочной железы: заболеваемость, смертность, выживаемость (популяционное исследование). *Вопросы онкологии* 2011;57(5):609–15. Merabishvili V.M. Breast cancer: incidence, mortality, survival (population-based study). *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2011;57(5):609–15. (In Russ.)
- Валькова Л.Е., Мерабишвили В.М., Панкратьева А.Ю. и др. Выживаемость больных ЗНО, включенными в программу первого этапа диспансеризации отдельных групп взрослого населения: эпидемиологический анализ на основе данных канцер-регистра. *Вопросы онкологии* 2021;67(4):501–10. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-501-510
Valkova L.E., Merabishvili V.M., Pankratyeva A.Yu. et al. Survival of patients with malignant neoplasms included in the program of the first stage of medical examination of certain groups of the adult population: an epidemiological analysis based on data from the cancer registry. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2021;67(4): 501–10. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-501-510
- Yu X.Q. Socioeconomic disparities in breast cancer survival: relation to stage at diagnosis, treatment and race. *BMC Cancer* 2009;9:364. DOI: 10.1186/1471-2407-9-364
- Ilic L., Haidinger G., Simon J. et al. Trends in female breast cancer incidence, mortality, and survival in Austria, with focus on age, stage, and birth cohorts (1983–2017). *Sci Rep* 2022;12(1):7048. DOI: 10.1038/s41598-022-10560-x. Erratum in: *Sci Rep* 2022;12(1):8918.
- Seppä K., Hakulinen T., Pokhrel A. Choosing the net survival method for cancer survival estimation. *Eur J Cancer* 2015;51(9):1123–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.09.019
- Jiao D., Ma Y., Zhu J. et al. Impact of marital status on prognosis of patients with invasive breast cancer: a population-based study using SEER database. *Front Oncol* 2022;12:913929. DOI: 10.3389/fonc.2022.913929
- Huang H.C., Smart M.H., Zolekar A. et al. Impact of socioeconomic status and rurality on cancer-specific survival among women with de novo metastatic breast cancer by race/ethnicity. *Breast Cancer Res Treat* 2022;193(3):707–16. DOI: 10.1007/s10549-022-06603-6
- Moubadder L., Collin L.J., Nash R. et al. Drivers of racial, regional, and socioeconomic disparities in late-stage breast cancer mortality. *Cancer* 2022;128(18):3370–82. DOI: 10.1002/cncr.34391
- Hu T., Cheng Hou M., Lin K. General and cancer-specific survival in patients with Paget's disease of the breast: a population-based study. *Exp Biol Med (Maywood)* 2022;247(3):187–99. DOI: 10.1177/15353702211056264
- Ling H., Hu H., Xu H.L. et al. Patients with Paget's nipple-areola disease and underlying invasive breast carcinoma have a very low survival rate: a comparable cohort study. *PLoS One* 2013;8(4):e61455. DOI: 10.1371/journal.pone.0061455
- Gou K.C., Liu H., Xiao W. et al. Reduced survival in patients with axillary tail carcinoma compared to upper outer quadrant breast

- cancer: a population-based seer study. *Cancer Man Res* 2018;10:1133–41. DOI: 10.2147/CMAR.S165291
20. Son V.Yu., Arthurs Z., Sebesta J.A., Brown T.A. Primary tumor localization affects survival in breast cancer. *Am J Surg* 2008;195(5):641–4. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.12.039
21. Wang X., Liu S., Xue Y. Clinical and pathological features and prognosis of breast cancer in men. *J Int Med* 2021;49(10):3000605211049977. DOI: 10.1177/03000605211049977
22. Leone J., Friedman R.A., Lin N.U. et al. Tumor subtypes and survival in breast cancer in men. *Treat Breast Cancer* 2021;188(3):695–702. DOI: 10.1007/s10549-021-06182-y
23. Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Мерабишвили В.М. и др. Влияние пандемии COVID-19 на показатели заболеваемости злокачественными опухолями, подлежащими скринингу в рамках диспансеризации (популяционное исследование). *Сибирский онкологический журнал* 2022;21(6):7–16. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-7-16
- Valkova L.E., Dyachenko A.A., Merabishvili V.M. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of malignant tumors subject to screening as part of medical examination (population-based study). *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2022;21(6):7–16. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-7-16

Вклад авторов

А.В. Агаева: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

А.В. Светлакова, Д.Д. Громов, О.В. Чемакина, А.А. Дяченко, Д.В. Богданов: статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика статьи;

Л.Е. Валькова: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика статьи;

М.Ю. Вальков: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика статьи, окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

Author contributions

A.V. Agaeva: study design development, obtaining data for analysis, analysis of the received data, review of publications on the topic of the article, writing the article;

A.V. Svetlakova, D.D. Gromov, O.V. Chemakina, A.A. Dyachenko, D.V. Bogdanov: statistical processing, critical revision and editing of the draft manuscript;

L.E. Valkova: development of the concept of scientific work, statistical processing, critical revision and editing of the draft manuscript;

M.Yu. Valkov: development of the concept of the research, statistical processing, drafting of the article, final approval of the publication version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Агаева / A.V. Agaeva: <https://orcid.org/0000-0002-6121-274X>

А.В. Светлакова / A.V. Svetlakova: <https://orcid.org/0000-0001-9524-4072>

Д.Д. Громов / D.D. Gromov: <https://orcid.org/0000-0001-9999-0072>

О.В. Чемакина / O.V. Chemakina: <https://orcid.org/0000-0003-0227-4542>

А.А. Дяченко / A.A. Dyachenko: <https://orcid.org/0000-0001-8421-5305>

Л.Е. Валькова / L.E. Valkova: <https://orcid.org/0000-0003-0808-9508>

М.Ю. Вальков / M.Yu. Valkov: <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания Минздрава России на выполнение научных исследований для ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России.

Funding. The study is a part of the implementation of the State Assignment of the Ministry of Health of Russia for the implementation of scientific research for the Northern State Medical University.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 07/11-20 от 25.11.2020).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Northern State Medical University (protocol No. 07/11-20 dated November 25, 2020).

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-48-55



Роль препаратов платины и их влияние на полный патологический ответ и прогноз у пациентов с *BRCA*-ассоциированным трижды негативным раком молочной железы после неoadъювантного лечения: опыт одного учреждения

Д.А. Еналдиева¹, П.В. Криворотько¹, Е.Н. Имянитов^{1, 2}, Е.К. Жильцова¹, Р.В. Донских¹, А.П. Соколенко^{1, 2}, Л.Ф. Шайхелисламова¹, Т.Т. Табагуа¹, Л.П. Гиголаева¹, А.В. Комяхов¹, К.С. Николаев¹, К.Ю. Зернов¹, С.С. Ерещенко¹, Р.М. Палтуев¹, А.А. Бессонов³, А.С. Артемьева¹, Р.С. Песоцкий¹, Н.С. Амиров¹, А.С. Емельянов¹, В.В. Мортада¹, Я.И. Бондарчук¹, В.В. Семиглазов^{1, 4}, Т.Ю. Семиглазова¹, В.Ф. Семиглазов¹, А.М. Беляев^{1, 5}

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

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

³ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л.Д. Романа»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37–39;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Диана Артуровна Еналдиева dianaenaldieva932@gmail.com

Введение. *BRCA*-ассоциированный трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) считается одним из самых агрессивных подтипов рака молочной железы при высокой чувствительности к химиотерапии, что обуславливает повышенный интерес к поиску новых вариантов лечения пациентов с этим подтипом рака.

Цель исследования – определить роль добавления препарата платины к стандартной системной неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) у пациентов с первичным *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ с клинической стадией T1–3N0–3M0 и оценить влияние препаратов платины на безрецидивную выживаемость у больных данной категории.

Материалы и методы. В исследование включено 75 пациентов с диагнозом первичного *BRCA*-ассоциированного ТНРМЖ, которые были распределены на 2 группы в зависимости от схемы проводимой НАХТ и далее на подгруппы в зависимости от завершенности курса проводимой НАХТ, конечного патоморфологического результата и наличия рецидивов.

Результаты. В I группу вошли 48 (64 %) пациентов, получивших схему AC–T, во II группе пациенты ($n = 27$ (36 %)) получали НАХТ по схеме AC–Tcarb. Пациенты II группы показали более высокую частоту достижения полного патоморфологического ответа (pCR) по сравнению с пациентами I группы (73,7 % против 41,2 % соответственно, $p = 0,0433$). С учетом схем проводимой НАХТ пациенты I группы имели несколько более высокий риск развития рецидива по сравнению с пациентами II группы ($p = 0,099$).

Выводы. У больных первичным *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ добавление препаратов платины к схеме НАХТ приводит к достижению pCR в 73,7 % случаев по сравнению с 41,2 % частотой достижения pCR после проведения стандартной антрациклин-таксановой НАХТ, что влечет за собой снижение риска возникновения рецидивов у данной категории пациентов. Проведение полного курса запланированной НАХТ имеет положительную тенденцию по достижению pCR у больных данной категории.

Ключевые слова: *BRCA1/2* мутация, трижды негативный рак молочной железы, рецидив рака молочной железы, препараты платины, полный патоморфологический ответ, неoadъювантная химиотерапия

Для цитирования: Еналдиева Д.А., Криворотько П.В., Имянитов Е.Н. и др. Роль препаратов платины и их влияние на полный патологический ответ и прогноз у пациентов с *BRCA*-ассоциированным трижды негативным раком

молочной железы после неoadъювантного лечения: опыт одного учреждения. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):48–55. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-18-1-48-55

The role of platinum-based antineoplastic drugs and their impact on complete pathological response and prognosis in patients with *BRCA*-associated triple-negative breast cancer after neoadjuvant treatment: a single institution experience

D.A. Enaldieva¹, P.V. Krivorotko¹, E.N. Imyaninov^{1, 2}, E.K. Zhiltsova¹, R.V. Donskikh¹, A.P. Sokolenko^{1, 2}, L.F. Shaykhelislamova¹, T.T. Tabagua¹, L.P. Gigolaeva¹, A.V. Komyakhov¹, K.S. Nikolaev¹, K. Yu. Zernov¹, S.S. Ereshchenko¹, R.M. Paltuev¹, A.A. Bessonov³, A.S. Artemyeva¹, R.S. Pesotskiy¹, N.S. Amirov¹, A.S. Emelyanov¹, V.V. Mortada¹, Ya.I. Bondarchuk¹, V.V. Semiglazov^{1, 4}, T. Yu. Semiglazova¹, V.F. Semiglazov¹, A.M. Belyaev^{1, 5}

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

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

³Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary named after L.D. Roman; 37–39 Liteinyy prospect, Saint Petersburg 191014, Russia;

⁴I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁵I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Diana Arturovna Enaldieva dianaenaldieva932@gmail.com

Background. *BRCA*-associated triple negative breast cancer (TNBC) is considered one of the most aggressive subtypes of breast cancer with high sensitivity to chemotherapy, which leads to increased interest in finding new treatment options for patients with this subtype of breast cancer.

Aim. To determine the role of adding a platinum drug to standard systemic neoadjuvant therapy (NAC) for patients with primary *BRCA*-associated TNBC with clinical stage T1–3N0–3M0, and to evaluate the effect of platinum-based drugs on recurrence-free survival in patients of this category.

Materials and methods. The study included 75 patients diagnosed with primary *BRCA*-associated TNBC. They were divided into 2 groups depending on the NAC provided, and then they were subdivided depending on the completion of the course of ongoing NAC, the final pathomorphological result and the presence of recurrence.

Results. Group I included 48 (64 %) patients who received the AC–T regimen; in group II ($n = 27$ (36 %)) patients received NAC according to the AC–Tcarb regimen. Patients of group II showed a higher frequency of achieving pathological complete response (pCR) compared with patients of group I (73.7 % versus 41.2 %, respectively, $p = 0.0433$). Taking into account the NAC regimens being carried out, patients of group I had a slightly higher risk of recurrence compared to patients of group II ($p = 0.099$).

Conclusion. In patients with primary *BRCA*-associated TNBC, the addition of platinum compounds to the systemic NAC resulted in achieving of pCR in 73.7 % cases compared with 41.2 % pCR after the standard anthracycline-taxane NAC, which entails a reduced risk recurrence in this category of patients. Performing a full course of planned NAC has a positive trend in achieving pCR in patients of this category.

Keywords: *BRCA1/2* mutation, triple-negative breast cancer, breast cancer recurrence, platinum preparations, complete pathomorphological regression, neoadjuvant chemotherapy

For citation: Enaldieva D.A., Krivorotko P.V., Imyaninov E.N. et al. The role of platinum-based antineoplastic drugs and their impact on complete pathological response and prognosis in patients with *BRCA*-associated triple-negative breast cancer after neoadjuvant treatment: a single institution experience. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(1):48–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-48-55

Введение

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) считается одним из самых агрессивных подтипов рака молочной железы (РМЖ) при высокой чувствительности к химиотерапии [1–3]. Данная форма РМЖ является продуктом нарушения экспрессии рецепторов прогестерона и эстрогена, а также рецепторов человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2/neu) [4]. ТНРМЖ встречается значительно чаще при наличии герминальной мутации *BRCA1*, так как именно регулирование дифференцировки стволовых клеток

в эстрогенозависимые отчасти обусловлено работой гена *BRCA1*, следовательно, при наличии мутации в гене *BRCA1* происходит нарушение трансформации рецепторов эстрогена, что как раз и лежит в основе развития *BRCA1*-ассоциированного ТНРМЖ ($p < 0,001$) [5].

Сведения об уникальных особенностях герминальных мутаций *BRCA1/2* при РМЖ вызывают повышенный интерес к поиску различных вариантов лечения пациентов с трижды негативным подтипом, поскольку при одних и тех же схемах химиотерапии частота достижения полного патоморфологического ответа

(pathological complete response, pCR) у пациентов с мутациями *BRCA1/2* значимо выше, чем у пациентов без мутаций.

Отсутствие экспрессии рецепторов прогестерона, эстрогена и HER2/neu делает данный вид опухоли нечувствительным к проведению антигормональной или таргетной терапии. Все больше доказательств в пользу того, что *BRCA*-ассоциированный ТНПМЖ связан с лучшим ответом на схемы системного лечения препаратами, повреждающими ДНК, такими как доксорубин, PARP-ингибиторы, митомицин и т. д.

При назначении в качестве неoadъювантной терапии стандартная схема химиотерапии, включающая антрациклин-таксановый режим (АС–Т), приводит к pCR у 30–50 % пациентов. Кроме того, пациенты, достигшие pCR, имеют отличный долгосрочный прогноз по сравнению с больными, достигшими частичного патоморфологического ответа (pathological partial response, pPR) [6, 7].

В 2018 г. были проведены ретроспективный анализ частоты достижения pCR после стандартной неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме АС–Т и сравнение общей и безрецидивной выживаемости (БПВ) между группами с pCR и pPR у пациентов с *BRCA*-ассоциированным ТНПМЖ ($n = 53$). Это исследование продемонстрировало высокую частоту достижения pCR после антрациклин-таксановой схемы НАХТ при *BRCA*-ассоциированном ТНПМЖ, а показатели выживаемости подтвердили прогностическую ценность pCR у данной когорты пациентов [1].

Впоследствии также было сообщено о лучших результатах у пациентов с *BRCA*-ассоциированным ТНПМЖ после неoadъювантного лечения по схеме АС–Т: частота pCR составила 68 % по сравнению с 37 % у пациентов с ТНПМЖ без мутации *BRCA* ($p = 0,01$) [2, 3].

Антрациклин-таксановый режим показал высокие результаты по достижению pCR и остается важнейшим компонентом стандартной системной НАХТ при ТНПМЖ. Однако особый интерес представляют работы, показавшие более хорошие результаты при применении системной терапии в сочетании с препаратами платины при ТНПМЖ при наличии мутации *BRCA1/2*.

Высокая чувствительность *BRCA1*-зависимых опухолей к препаратам платины была первоначально продемонстрирована Т. Byrski и соавт. (2009) при попытке применить цисплатин в неoadъювантном монорежиме у 10 пациентов с *BRCA*-ассоциированным ТНПМЖ, в результате чего pCR был достигнут в 90 % (9/10) случаев [8]. В 2010 г. этой же группой исследователей было показано, что низкая частота pCR наблюдалась у больных с *BRCA*-ассоциированным ТНПМЖ, получавших доксорубин и доцетаксел (АТ) или циклофосфамид, метотрексат и фторурацил (СМФ) (8 % (1/14) и 7 % (2/25) соответственно), а после лечения цисплатином наблюдалась высокая частота достижения pCR

(83 % (10/12)) [9]. А в 2014 г. более расширенное исследование НАХТ на основе препаратов платины продемонстрировало лучшую эффективность у пациентов с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ (pCR был достигнут в 65 (61 %) случаях из 107) [10].

Добавление карбоплатина к стандартной антрациклин-таксановой схеме неoadъювантного лечения привело к большей частоте достижения pCR по сравнению с результатами после стандартной схемы химиотерапии (40,9 % против 21,5 %, $p = 0,005$), что обусловило увеличение как общей, так и БПВ у пациентов с *BRCA*-ассоциированным ТНПМЖ [11].

Исследование GeparOcto (2020) продемонстрировало, что при *BRCA*-ассоциированном ТНПМЖ частота достижения pCR была более высокой по сравнению с пациентами с ТНПМЖ без мутации *BRCA1/2* (69,6 % против 46,0 %) при добавлении препарата платины к стандартной схеме химиотерапии ($p = 0,005$) [12].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы BrightTNess с участием 634 больных ТНПМЖ при попытке добавления ингибитора PARP велипариба с карбоплатином или только карбоплатина к стандартной антрациклин-таксановой схеме химиотерапии показано, что добавление ингибитора PARP не играет существенной роли в достижении pCR в данной группе пациентов (168 (53 %) пациентов из 316, $p < 0,0001$), однако добавление карбоплатина к стандартной схеме химиотерапии показало существенное увеличение частоты достижения pCR (92 (58 %) пациента из 160, $p = 0,36$) [13].

Анализ подгрупп в рандомизированном исследовании фазы III TNT (2018) показал, что пациенты с мутацией *BRCA1/2*, по-видимому, лучше реагируют на карбоплатин, чем на доцетаксел (частота объективного ответа составила 66,7 % (12/18) по сравнению с 35,7 % (5/14), $p = 0,15$) [14].

В метаанализе J.G.P. Pandu и соавт. (2019) по лечению препаратами платины пациентов с *BRCA*-ассоциированным ТНПМЖ была показана высокая частота достижения pCR в условиях НАХТ по сравнению с ТНПМЖ без мутации ($p < 0,0001$) [15]. Поэтому необходимо исследовать эту связь между мутацией *BRCA* и химиочувствительностью опухоли к препаратам платины [16, 17].

Цель исследования — определить роль добавления препарата платины к стандартной системной НАХТ у пациентов с первичным *BRCA*-ассоциированным ТНПМЖ с клинической стадией T1–3N0–3M0 и оценить влияние препаратов платины на БПВ у больных данной категории.

Материалы и методы

Исследование проходило на базе отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В исследование было включено 75 пациентов с диагнозом первичного *BRCA*-ассоциированного ТНРМЖ с клинической стадией T1–3N0–3M0, которые проходили лечение в период с 2016 по 2022 г. и по предиктивной оценке распределялись на 2 группы: I группа – НАХТ по схеме АС–Т (4 цикла НАХТ по схеме АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) с последующим получением паклитаксела 80 мг/м² в еженедельном режиме до 12 циклов), II группа – НАХТ по схеме АС–ТCarb (4 цикла НАХТ по схеме АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) с последующим получением НАХТ паклитакселом 80 мг/м² и карбоплатином АUC2 в еженедельном режиме до 12 циклов). Каждая группа подразделялась на подгруппы в зависимости от завершенности курса проводимой неoadъювантной системной терапии, конечного патоморфологического результата и наличия рецидивов.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия). Для сравнения групп в отношении бинарных показателей использовался точный тест Фишера. Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана–Мейера, *log-rank*-теста и однофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

75 пациентов с первичным *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ с клинической стадией T1–3N0–3M0 распределялись на 2 группы в зависимости от проводимой системной терапии. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 41 (26–62) год.

Пациенты I группы (*n* = 48 (64 %)) распределялись на 2 подгруппы (табл. 1): полный и незавершенный курс химиотерапии. Полный курс химиотерапии получили 34 (70,8 %) пациента, из которых рСR был достигнут

у 14 (41,2 %), а рPR – у 20 (58,8 %). 10 (20,8 %) пациентов данной группы в последующем имели рецидив заболевания: в группе пациентов с достигнутым рСR количество рецидивов было меньше по сравнению с группой, где был достигнут рPR (2 (20 %) по сравнению с 8 (80 %) соответственно). Незавершенный курс химиотерапии получили 14 (29,2 %) пациентов, среди которых достижение рСR было зарегистрировано у 3 (21,4 %), а рPR – у 11 (78,6 %). В группе пациентов с достигнутым рPR рецидивы были зарегистрированы у 6 (54,4 %) больных, в то время как в группе пациентов с рСR рецидивов не отмечено.

Пациенты II группы (*n* = 27 (36 %)) также распределялись на 2 подгруппы (табл. 2): полный и незавершенный курс химиотерапии. Полный курс химиотерапии получили 19 (70,4 %) пациентов, из которых рСR был достигнут у 14 (73,7 %), а рPR – у 5 (26,3 %). Местный рецидив за время наблюдения не выявлен или не зарегистрирован ни у одного из них. Незавершенный курс химиотерапии получили 8 (29,6 %) пациентов, среди которых рСR был зарегистрирован у 5 (62,5 %), а рPR – у 3 (21,4 %). Среди пациентов с достигнутым рPR рецидив был зарегистрирован в 1 (33,3 %) случае, у пациентов с рСR рецидивов не отмечено.

Анализ статистически значимой связи частоты достижения рСR с завершением системной НАХТ внутри I и II групп не показал существенных результатов, что может быть связано с небольшой выборкой пациентов (табл. 3, рис. 1).

Сравнительный анализ частоты достижения рСR в зависимости от добавления препарата платины к стандартной НАХТ показал преимущество II группы по сравнению с I группой пациентов (73,7 % по сравнению с 41,2 %, *p* = 0,0433). Проведение незавершенного объема антрациклин-таксановой НАХТ в сочетании с производными платины также демонстрирует лучшие показатели частоты достижения рСR, нежели стандартная схема неoadъювантной системной терапии

Таблица 1. Анализ данных пациентов I группы в зависимости от завершенности курса проведенной неoadъювантной химиотерапии, конечного патоморфологического результата и наличия рецидивов в каждой подгруппе, *n* = 48

Table 1. Analysis of data of patients (group I) depending on the completion of the course of neoadjuvant chemotherapy, the final pathomorphological result and the presence of recurrence in each subgroup, *n* = 48

Полный курс химиотерапии, <i>n</i> (%) Complete course of chemotherapy, <i>n</i> (%)		Число рецидивов, <i>n</i> (%) Number of relapses, <i>n</i> (%)		Незавершенный курс химиотерапии, <i>n</i> (%) Incomplete course of chemotherapy, <i>n</i> (%)		Число рецидивов, <i>n</i> (%) Number of relapses, <i>n</i> (%)	
34 (70,8)		10 (20,8)		14 (29,2)		6 (12,5)	
рСR	рPR	рСR	рPR	рСR	рPR	рСR	рPR
14 (41,2)	20 (58,8)	2 (20,0)	8 (80,0)	3 (21,4)	11 (78,6)	0	6 (55,0)

Примечание. Здесь и далее рСR и рPR – полный и частичный патоморфологический ответ соответственно.

Note. Here and further рСR and рPR are complete and partial pathomorphological responses, respectively.

Таблица 2. Анализ данных пациентов II группы в зависимости от завершения курса проведенной неoadъювантной химиотерапии, конечного патоморфологического результата и наличия рецидивов в каждой подгруппе, n = 27

Table 2. Analysis of data of patients (group II) depending on the completion of the course of neoadjuvant chemotherapy, the final pathomorphological result and the presence of recurrence in each subgroup, n = 27

Полный курс химиотерапии, n (%) Complete course of chemotherapy, n (%)		Число рецидивов, n (%) Number of relapses, n (%)		Незавершенный курс химиотерапии, n (%) Incomplete course of chemotherapy, n (%)		Число рецидивов, n (%) Number of relapses, n (%)	
19 (70,4)		0		8 (40,1)		1 (33,3)	
pCR	pPR	pCR	pPR	pCR	pPR	pCR	pPR
14 (73,7)	5 (26,3)	0	0	5 (62,5)	3 (37,5)	0	1 (33,3)

Таблица 3. Частота достижения pCR в группах пациентов в зависимости от завершения курса проведенной неoadъювантной химиотерапии, n (%)

Table 3. The frequency of achieving pCR in patient groups depending on the completion of the course of neoadjuvant chemotherapy, n (%)

Группа Group	Курс неoadъювантной химиотерапии Course of neoadjuvant chemotherapy		p
	Полный Complete	Незавершенный Incomplete	
I	3/14 (21,4)	14/34 (41,2)	0,3201
II	5/8 (62,5)	14/19 (73,7)	0,6578

Таблица 4. Сравнительный анализ частоты достижения pCR в группах пациентов в зависимости от добавления препарата платины и завершения химиотерапии, n (%)

Table 4. Comparative analysis of the frequency of achieving pCR in patient groups depending on the addition of a platinum-based drug and the completion of chemotherapy, n (%)

Курс неoadъювантной химиотерапии Course of neoadjuvant chemotherapy	I группа Group I	II группа Group II	p
Полный Complete	14/34 (41,2)	14/19 (73,7)	0,0433
Незавершенный Incomplete	3/14 (21,4)	5/8 (62,5)	0,0815

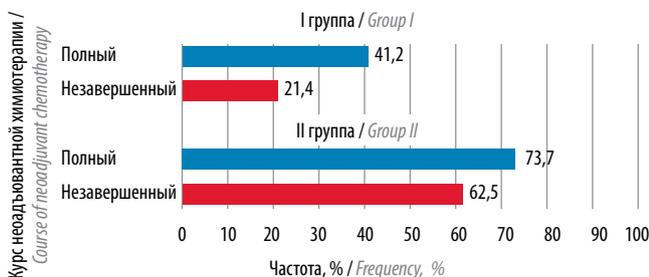


Рис. 1. Частота достижения pCR в группах пациентов в зависимости от завершения курса проведенной неoadъювантной химиотерапии

Fig. 1. The frequency of achieving pCR in patient groups depending on the completion of the course of neoadjuvant chemotherapy

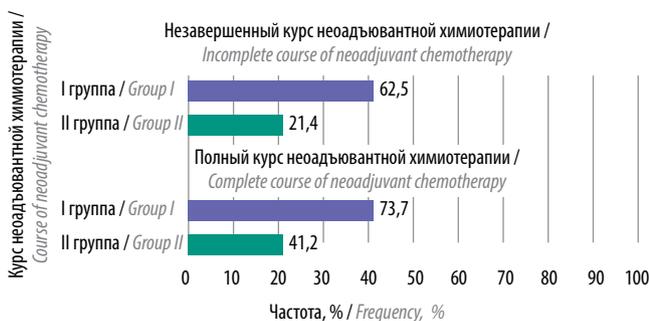


Рис. 2. Частота достижения pCR в группах пациентов в зависимости от добавления препарата платины и завершения химиотерапии

Fig. 2. The frequency of achieving pCR in patient groups depending on the addition of a platinum-based drug and the completion of chemotherapy

(62,5 % по сравнению с 21,4 %, $p = 0,0815$) (табл. 4, рис. 2).

Медиана продолжительности наблюдения составила 20,7 (30,6–13,6) мес. В результате сравнительного анализа нами была выявлена тенденция к наличию различий между группами в отношении БРВ ($p = 0,099$): у пациентов I группы риск развития рецидива был несколько выше по сравнению с пациентами II группы, где к стандартной НАХТ добавляли препарат платины (отношение рисков 3,25; 95 % доверительный интервал 0,74–14,26) (рис. 3).

Обсуждение

Несмотря на прогресс в лечении первичного *BRCA*-ассоциированного ТНРМЖ, он по-прежнему остается самым агрессивным подтипом РМЖ за счет своей гетерогенности, а также высокой тенденции к метастазированию в другие органы и рецидивированию после постановки диагноза [18]. Однако ТНРМЖ имеет превосходный прогноз после достижения pCR после НАХТ по сравнению с другими молекулярными подтипами [19]. Среди подтипов ТНРМЖ 75 % являются базальноподобными, и они чаще всего связаны с герминальной мутацией *BRCA1*. *BRCA*-ассоциированные карциномы характеризуются дефектами репарации ДНК, вследствие чего препаратами выбора для терапии

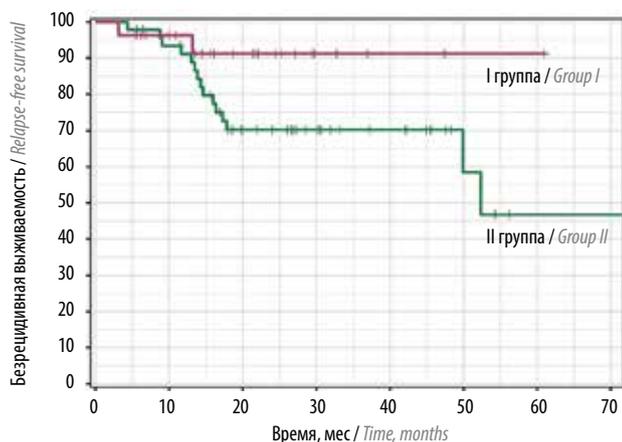


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов I и II групп
Fig. 3. Relapse-free survival of the patients of groups I and II

таких опухолей могут быть цитостатики, нарушающие синтез ДНК путем образования межнитевых сшивок, а именно производные платины.

Настоящее исследование показало, что пациенты, получившие системную НАХТ с добавлением препаратов платины, имеют более высокую частоту достижения pCR по сравнению с пациентами, получившими антрациклин-таксановую схему НАХТ. Необходимо также принимать во внимание тот факт, что пациенты, получившие полный курс НАХТ, имеют лучший прогноз по достижению pCR, чем пациенты, не завершившие НАХТ (73,7 % по сравнению с 41,2 %, $p = 0,0433$) по ряду причин (к примеру, по причине развития нежелательных явлений в виде гематологической токсичности (лейкопения, нейтропения), гепатотоксичности (гипертрансаминаземия); поэтому компенсирование нежелательных явлений — одна из основных задач при проведении НАХТ).

Исходя из вышеперечисленных данных, есть тенденция к формированию мнения о том, что соединения платины у пациентов с первичным *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ с клинической стадией T1–3N0–3M0 оказывают благоприятный эффект на достижение pCR.

Пациенты с первичным *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ с клинической стадией T1–3N0–3M0 имеют более продолжительный безрецидивный период, чем пациенты со спорадическим РМЖ [19–22]. С учетом схем проводимой системной НАХТ пациенты I группы, достигшие pCR, имели несколько больший риск развития рецидива по сравнению с пациентами II группы, достигшими pCR (отношение рисков 3,25; 95 % доверительный интервал 0,74–14,26; $p = 0,099$).

Наши данные не противоречат данным об отмечаемом благоприятном прогнозе пациентов с первичным *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ с клинической стадией T1–3N0–3M0 при включении в системную НАХТ соединений платины.

В настоящее время проводятся дальнейшие исследования по изучению добавления препаратов платины к антрациклин-таксановой НАХТ.

Выводы

У пациентов с первичным *BRCA*-ассоциированным ТНРМЖ добавление соединений платины к схеме системной НАХТ приводит к достижению pCR в 73,7 % случаев по сравнению с 41,2 % частотой достижения pCR после проведения стандартной антрациклин-таксановой НАХТ, что влечет за собой снижение риска возникновения рецидивов у данной категории пациентов. Проведение полного курса запланированной НАХТ имеет положительную тенденцию по достижению pCR у больных данной категории.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Geyer F., Pareja F., Weigelt B. et al. The spectrum of triple-negative breast disease: high- and low-grade lesions. *Am J Pathol* 2017;187(10):2139–51.
- Khosravi-Shahi P., Cabezón-Gutiérrez L., Custodio-Cabello S. Metastatic triple negative breast cancer: Optimizing treatment options, new and emerging targeted therapies. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14(1):32–9.
- Jiang Y., Ma D., Suo C. et al. Genomic and transcriptomic landscape of triple-negative breast cancers: subtypes and treatment strategies. *Cancer Cell* 2019;35(3):428–40.
- Bianchini G., Balko J.M., Mayer I.A. et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:674–90.
- Palomba G., Budroni M., Olmeo N. et al. Triple-negative breast cancer frequency and type of *BRCA* mutation: clues from Sardinia. *Oncol Lett* 2014;7(4):948–52.
- Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164–72.
- Von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30:1796–804.
- Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in *BRCA1*-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(2):359–63. DOI: 10.1007/s10549-008-0128-9
- Byrski T., Gronwald J., Huzarski T. et al. Pathologic complete response rates in young women with *BRCA1*-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28(3):375–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7019
- Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in *BRCA1*-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(2):401–5. DOI: 10.1007/s10549-014-3100-x
- Zhang J., Yao L., Liu Y. et al. Impact of the addition of carboplatin to anthracycline-taxane-based neoadjuvant chemotherapy on survival in *BRCA1/2*-mutated triple-negative

- breast cancer. *Int J Cancer* 2021;148(4):941–9. DOI: 10.1002/ijc.33234
12. Pohl-Rescigno E., Hauke J., Loibl S. et al. Association of germline variant status with therapy response in high-risk early-stage breast cancer: a secondary analysis of the GeparOcto randomized clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(5):744–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0007
 13. Loibl S., O'Shaughnessy J., Untch M. et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(4):497–509. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6
 14. 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
 15. Pandey J.G.P., Balolong-Garcia J.C., Cruz-Ordinario M.V.B., Que F.V.F. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2019;19(1):1065. DOI: 10.1186/s12885-019-6253-5
 16. Nahnen 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(10):1378–85. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.1007
 17. Poggio F., Bruzzone M., Ceppi M. et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2018;29(7):1497–508. DOI: 10.1093/annonc/mdy127
 18. Costa R.L.B., Gradishar W.J. Triple-negative breast cancer: current practice and future directions. *J Oncol Pract* 2017;13(5):301–3. DOI: 10.1200/JOP.2017.023333
 19. DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer Principles & Practice of Oncology Review*. 11th edn. 2018.
 20. Copson E.R., Maishman T.C., Tapper W.J. et al. Germline *BRCA* mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018;19(2):169–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4
 21. Bignon L., Fricker J., Nogues C. et al. Efficacy of anthracycline/taxanebased neo-adjuvant chemotherapy on triple-negative breast cancer in *BRCA1/BRCA2* mutation carriers. *Breast J* 2018;24(3):269–77.
 22. Cortesi L., Masini C., Cirilli C. et al. Favourable ten-year overall survival in a Caucasian population with high probability of hereditary breast cancer. *BMC Cancer* 2010;10:90. DOI: 10.1186/1471-2407-10-90

Вклад авторов

Д.А. Еналдиева, П.В. Криворотко, Е.К. Жильцова, Л.Ф. Шайхелисламова: написание статьи, сбор полученных данных и разработка дизайна исследования;

Р.В. Донских, А.П. Соколенко, Т.Т. Табагуа: анализ полученных данных и разработка дизайна исследования;

Р.С. Песоцкий, А.С. Емельянов, В.В. Мортада, Л.П. Гиголаева, С.С. Ерещенко, А.В. Комяхов, К.С. Николаев, К.Ю. Зернов, В.В. Семиглазов: написание статьи;

А.С. Артемьева, Н.С. Амиров, Я.И. Бондарчук: получение и анализ данных патоморфологического исследования;

В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, А.А. Бессонов, Т.Ю. Семиглазова, Е.Н. Имянитов, А.М. Беляев: консультативная помощь.

Authors' contributions

D.A. Enaldieva, P.V. Krivorotko, E.K. Zhiltsova, A.S. Shaikhelislamova: writing the article, collecting the data obtained and developing the design of the study;

R.V. Donskikh, A.P. Sokolenko, T.T. Tabagua: analysis of the obtained data and development of the study design;

R.S. Pesotskiy, L.F. Emelyanov, V.V. Mortada, L.P. Gigolaeva, S.S. Yerechshenko, A.V. Komyakhov, K.S. Nikolaev, K.Yu. Zernov, V.V. Semiglazov: writing the article;

A.S. Artemyeva, N.S. Amirov, Ya.I. Bondarchuk: acquisition and analysis of pathomorphological data;

V.F. Semiglazov, R.M. Paltuev, A.A. Bessonov, T.Yu. Semiglazova, E.N. Imyanitov, A.M. Belyaev: advisory assistance.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Еналдиева / D.A. Enaldieva: <https://orcid.org/0000-0002-2773-3111>

П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>

Е.К. Жильцова / E.K. Zhiltsova: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>

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>

А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <https://orcid.org/0000-0002-6598-1669>

К.С. Николаев / K.S. Nikolaev: <https://orcid.org/0000-0003-3377-6369>

В.В. Мортада / V.V. Mortada: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>

К.Ю. Зернов / K.Yu. Zernov: <https://orcid.org/0000-0002-2138-3982>

Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>

А.С. Артемьева / A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>

Р.С. Песоцкий / R.S. Pesotskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>

А.С. Емельянов / A.S. Emelyanov: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>

Н.С. Амиров / N.S. Amirov: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>

Я.И. Бондарчук / Ya.I. Bondarchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6442-0106>

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

В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>

А.М. Беляев / A.M. Belyaev: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>

Е.Н. Имянитов / E.N. Imyanitov: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

Р.В. Донских / R.V. Donskikh: <https://orcid.org/0000-0002-9391-5327>

А.П. Соколенко / A.P. Sokolenko: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>

Л.Ф. Шайхелисламова / L.F. Shaykhelislamova: <https://orcid.org/0000-0001-9623-3877>

С.С. Ерещенко / S.S. Yerechshenko: <https://orcid.org/0000-0002-5090-7001>

А.А. Бессонов / A.A. Bessonov: <https://orcid.org/0000-0002-6649-7641>

В.В. Семиглазов / V.V. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-0266).
Funding. This study has been supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-15-0266).

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 пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of 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.

Прогностические и предиктивные возможности разработанной 100-балльной шкалы у больных раком молочной железы T1–2N0M0

Р.М. Палтуев, А.Г. Кудайбергенова, В.Ф. Семиглазов, А.С. Артемьева, Т.Ю. Семиглазова, А.В. Комяхов, О.А. Волынщикова, В.В. Клименко, М.М. Урезкова

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

Контакты: Руслан Маликович Палтуев paltuev@mail.ru

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание в женской популяции. За последние десятилетия смертность от РМЖ в мире несколько снизилась благодаря широкому внедрению маммографического скрининга, адъювантной и неоадъювантной системной терапии. Однако адъювантная химиотерапия в настоящее время уже не является общепринятым стандартом лечения.

Современные методики анализа молекулярно-генетического профиля опухоли позволяют выделить группу благоприятного прогноза среди больных HER2⁻ РМЖ с наличием экспрессии эстрогеновых рецепторов, которые не нуждаются в адъювантной химиотерапии. Несмотря на сложности внедрения молекулярно-генетического профилирования опухоли в рутинную практику, суррогатное определение подтипов РМЖ на основании оценки уровня экспрессии эстрогеновых, прогестероновых рецепторов, HER2, Ki-67 эффективно с точки зрения формирования индивидуального прогноза и выбора адъювантного лечения.

Все более актуальным становится изучение биологических маркеров РМЖ, являющихся альтернативой стандартным маркерам, широко применяемым в рутинной клинической практике. Целый ряд показателей, таких как p53, CK5/6, SMA, p63, PNH3, E-кадгерин, EGFR, FOXA1, рецепторы андрогенов, TILs и др., в многочисленных исследованиях демонстрируют предиктивную и/или прогностическую значимость. Результаты подобных исследований в будущем могут существенно повлиять на формирование новых подходов к лечению РМЖ.

Цель исследования – повысить эффективность системной терапии РМЖ, снизить количество необоснованных назначений, используя данные об индивидуальных иммуногистохимических характеристиках опухоли, и разработать прогностические шкалы для обеспечения персонализированного подхода к назначению адъювантного системного лечения РМЖ.

Материалы и методы. Проведено комплексное многоплановое исследование, включавшее сбор данных литературы о клинических, патоморфологических, прогностических и предиктивных факторах РМЖ, а также ретроспективное когортное исследование данных канцер-регистра, гистологические, иммуногистохимические исследования образцов опухолевой ткани больных РМЖ (ретроспективное когортное исследование), статистический анализ данных. Общая численность исследуемой популяции составила 1216 больных РМЖ T1–2N0M0.

Гистологические и иммуногистохимические исследования были выполнены в лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с использованием архивного материала – парафиновых блоков опухолей исследуемой группы. Для иммуногистохимических исследований архивный материал был окрашен антителами как к рутинно используемым маркерам (эстрогеновые, прогестероновые рецепторы, HER2, Ki-67), так и к изучаемым в настоящее время (CK14, FOXA1, FOXP3, PD-L1, P53, SMA, андрогеновые рецепторы, E-кадгерин, CD4, CD8, CK5/6, EGFR).

Проанализированы факторы риска летального исхода у пациентов данной группы с целью разработки прогностических шкал, проведено сравнение полученных результатов.

Результаты. Оценены наиболее значимые с клинической и статистической точек зрения факторы, влияющие на летальный исход, из числа которых на основе логистической регрессии выбраны 10 факторов, оказывающих наибольшее влияние на данную переменную. На основе полученных результатов построены балльные шкалы, в том числе регрессионная шкала, включающая 10 соответствующих факторов.

Анализ выживаемости пациенток групп высокого и низкого риска по регрессионной шкале продемонстрировал выраженные статистически значимые различия ($p < 0,00001$). Оценка эффективности адъювантной химиотерапии в объединенной группе среднего и высокого риска летального исхода по регрессионной шкале показала, что пациентки групп среднего и высокого рисков, получающие адъювантную химиотерапию, имели статистически значимые отличия в выживаемости ($p = 0,0057$).

Результаты применения регрессионной шкалы для показателя 10-летнего прогноза продемонстрировали достаточную чувствительность (58,05 %), специфичность (69,47 %) и эффективность (63,76 %).

Заключение. Разработанная регрессионная прогностическая шкала включает маркеры, для которых была выявлена высокая прогностическая значимость. Использованный в разработанной регрессионной шкале многофакторный подход к формированию прогноза исхода РМЖ на протяжении 10-летнего периода способствует повышению его точности и достоверности.

Ключевые слова: рак молочной железы, биомаркеры, прогностическая шкала, прогноз рака молочной железы

Для цитирования: Палтуев Р.М., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф. и др. Прогностические и предиктивные возможности разработанной 100-балльной шкалы у больных раком молочной железы T1–2N0M0. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):56–68. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-56-68

Prognostic and predictive value of a novel 100-point scale in patients with T1–2N0M0 breast cancer

R.M. Paltuev, A.G. Kudaybergenova, V.F. Semiglazov, A.S. Artemyeva, T. Yu. Semiglazova, A.V. Komyakhov, O.A. Volynshchikova, V.V. Klimenko, M.M. Urezkova

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

Contacts: Ruslan Malikovich Paltuev paltuev@mail.ru

Background. Breast cancer is the most common cancer in women. In recent decades, global breast cancer mortality decreased due to the widely used mammographic screening, adjuvant, and neoadjuvant systemic therapy. However, adjuvant chemotherapy is no longer a widely accepted standard treatment.

Currently available techniques of molecular profiling of tumors allow the identification of a group with favorable prognosis among HER2⁻ breast cancer patients with estrogen receptor expression who do not require adjuvant chemotherapy. Despite the challenges to implementation of molecular profiling of the tumors into routine practice, the analysis of surrogate markers of breast cancer subtypes, such as expression of estrogen and progesterone receptors, HER2, Ki-67, is effective in terms of individual prognosis and the choice of adjuvant treatment.

Non-conventional breast cancer biomarkers serving as alternatives to standard ones used in routine clinical practice have become increasingly popular. A number of markers, such as p53, CK5/6, SMA, p63, PH 3, E-cadherin, EGFR, FOXA 1, androgen receptors, TILs, etc., have demonstrated their predictive and/or prognostic value in multiple studies. The results of such studies may significantly affect the development of new treatment approaches to breast cancer.

Aim. To increase the efficacy of systemic breast cancer therapy and reduce inappropriate prescriptions using individual immunohistochemical tumor characteristics, as well as to develop prognostic scales to ensure a tailored approach to adjuvant systemic treatment in breast cancer patients.

Materials and methods. We conducted a comprehensive study that included collection of literature data on clinical, pathomorphological, prognostic, and predictive factors of breast cancer, as well as a retrospective cohort study using the data from the cancer registry. We also performed histological and immunohistochemical examination of tumor tissue samples from breast cancer patients (for the retrospective cohort study) and statistical data analysis. A total of 1,216 patients with T1–2N0M0 breast cancer were included in this study.

Histological and immunohistochemical examinations of tissue samples (paraffin blocks) were conducted in the laboratory of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. We stained slides for both routinely used markers (including estrogen receptors, progesterone receptors, HER2, and Ki-67) and other markers (CK14, FOXA1, FOXP3, PD-L1, P53, SMA, androgen receptors, E-cadherin, CD4, CD8, CK5/6, EGFR).

We analyzed risk factors for lethal outcomes in patients from this group to develop prognostic scales and compared their results.

Results. We evaluated the most clinically and statistically significant factors affecting mortality. Using logistic regression, we chose 10 factors that had the greatest impact on the outcomes and then produced several scales, including a 10-point regression scale (based on 10 most significant factors identified).

Survival analysis in high-risk and low-risk patients using the regression scale demonstrated significant differences between these groups ($p < 0.00001$). The assessment of adjuvant chemotherapy efficacy in the combined group of intermediate- and high-risk patients (as estimated by the regression model) showed that intermediate- and high-risk patients receiving adjuvant chemotherapy had significant differences in their survival ($p = 0.0057$).

The regression scale for 10-year prognosis demonstrated sufficient sensitivity (58.05 %), specificity (69.47 %) and effectiveness (63.76 %).

Conclusion. Our regression prognostic scale includes markers with a high prognostic value. The multifactorial approach used in the developed regression scale for breast cancer 10-year prognosis increases its accuracy and reliability.

Keywords: breast cancer, biomarkers, prognostic scale, breast cancer prognosis

For citation: Paltuev R.M., Kudaybergenova A.G., Semiglazov V.F. et al. Prognostic and predictive value of a novel 100-point scale in patients with T1–2N0M0 breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(1):56–68. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-56-68

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание в женской популяции. Более 2 млн случаев в мире выявляют ежегодно. В России, по данным последнего десятилетия, РМЖ у женского населения является ведущей онкологической патологией (20,9 %) и основной причиной смертности от злокачественных новообразований (16,2 %). В период с 2008 по 2018 г. абсолютное число впервые выявленных случаев РМЖ увеличилось с 52 469 до 70 682, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения вырос с 42,83 до 51,63 случая. По состоянию на 2018 г. в структуре онкологической заболеваемости РМЖ занимает 1-е место у женщин в возрасте 30–59 лет (27,2 %), 2-место – у женщин в возрасте 60 лет и старше (18,1 %) и 3-е место у лиц в возрасте 0–29 лет (7,0 %) [1].

За последние десятилетия смертность от РМЖ в мире несколько снизилась благодаря широкому внедрению маммографического скрининга, адъювантной и неoadъювантной системной терапии [2]. В то же время современный подход к выбору адъювантной терапии существенно отличается от принятого в прошлом. Адъювантная химиотерапия, ранее рассматриваемая в качестве обязательной при определенных клинических условиях, уже не является общепринятым стандартом лечения.

Биомаркеры играют важнейшую роль в лечении РМЖ. В настоящее время маркеры перестают рассматриваться в рамках привычного перечня (эстрогеновые рецепторы (ЭР), прогестероновые рецепторы (ПР), рецептор эпидермального фактора роста (HER2)). Маркером может считаться параметр, отражающий нормальный биологический процесс, патологический процесс, ответ на терапевтическое вмешательство [3]. Гистологические, иммуногистохимические, физиологические и радиологические параметры могут быть биомаркерами. Американским обществом клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) опубликованы рекомендации по клиническому использованию биомаркеров (помимо системы TNM) для выбора терапии при диссеминированном РМЖ [4] и адъювантной терапии при ранних стадиях РМЖ [5]. Несмотря на растущее число маркеров, используемых в клинической практике, пока их существенно меньше тех, что находятся на стадии изучения. Это обусловлено определенными трудностями внедрения маркеров в рутинную практику.

На основании достижений последних генетических исследований получено представление о генетическом

многообразии РМЖ, благодаря чему стало возможным выделение молекулярных подтипов РМЖ с характерными для них факторами риска, морфологическими признаками, особенностями ответа на лечение, отдаленными результатами, что впоследствии позволило разработать более адекватные терапевтические подходы к каждому из них.

В настоящее время методики анализа молекулярно-генетического профиля опухоли позволяют детально изучить свойства опухоли, а оценка экспрессии генов – выделить группу благоприятного прогноза среди больных HER2⁻ РМЖ с наличием экспрессии ЭР, которые не нуждаются в адъювантной химиотерапии. Доля больных с благоприятным прогнозом в данной группе может составлять не менее 40 %. Однако внедрение молекулярно-генетического профилирования опухоли в рутинную практику затруднено из-за высокой стоимости теста и отсутствия полученных в проспективных исследованиях доказательств прогностической и предиктивной ценности для выбора адъювантного лечения. Именно пациентам с ЭР⁺ HER2⁻ РМЖ может проводиться неоптимальная, избыточная химиотерапия. Суррогатное определение подтипов РМЖ на основании оценки уровня экспрессии ЭР, ПР, HER2, Ki-67 с помощью иммуногистохимических (ИГХ) методов эффективно с точки зрения формирования индивидуального прогноза и выбора адъювантного лечения [6]. Это доказывает ряд исследований, в которых определение подтипа опухоли проводилось с помощью суррогатных маркеров одновременно с анализом генетического профиля опухоли [7].

Все более актуальным становится изучение биологических маркеров РМЖ, являющихся альтернативой стандартным маркерам, которые широко применяются в рутинной клинической практике. Целый ряд показателей, таких как p53 [8], CK5/6 [9], SMA [10], p63 [11], PNH3 [12], E-кадгерин (E-cadherin) [13], EGFR [14], FOXA1 [15], андрогеновые рецепторы (AR) [16], TILs [17] и др., в многочисленных исследованиях демонстрируют предиктивную и/или прогностическую значимость. Это свидетельствует о том, что новые биологические маркеры РМЖ требуют дальнейшего подробного изучения. Результаты подобных исследований в будущем могут существенно повлиять на формирование новых подходов к лечению РМЖ.

Цель исследования – повысить эффективность системной терапии РМЖ, снизить количество необоснованных назначений, используя данные об индивидуальных иммуногистохимических характеристиках опухоли, и разработать прогностические шкалы для обеспечения

персонализированного подхода к назначению адъювантного системного лечения РМЖ.

Материалы и методы

План работы и общее описание дизайна исследования. Для проведения комплексных многоплановых исследований была разработана программа, которая включала следующие этапы:

1. Сбор первичной информации, анализ данных литературы по клиническим, патоморфологическим, прогностическим и предиктивным факторам при РМЖ.
2. Выбор исследуемой группы, сбор и обработка данных для оценки изучаемых анамнестических, клинических, патоморфологических и иммуногистохимических параметров (ретроспективное когортное исследование данных канцер-регистра).
3. Гистологические, иммуногистохимические исследования образцов ткани пациенток с РМЖ (ретроспективное когортное исследование).
4. Статистический анализ данных и интерпретация полученных результатов.
5. Разработка и внедрение способа многофакторного прогноза РМЖ.

Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Ретроспективный анализ данных канцер-регистра.

Проведено ретроспективное исследование, в рамках которого были проанализированы данные, полученные из объединенного канцер-регистра по РМЖ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург) за 2000–2012 гг.

Данные для расчета показателей безрецидивной и общей выживаемости были получены путем приглашения больных на периодические обследования, посредством прямых телефонных контактов с больными или их родственниками, путем выкопировки из амбулаторных карт, а также извлечены из базы данных о льготных категориях населения, баз данных отделов ЗАГС и МВД Санкт-Петербурга. Информация о выживаемости была получена в 85–92 % случаев (в зависимости от года лечения пациентки).

Для целей настоящего исследования был проведен ретроспективный анализ данных пациенток из канцер-регистра, имеющих T1–2N0M0 стадию на момент операции. Общая численность исследуемой популяции составила 1216 женщин. План анализа включал оценку следующих анамнестических, клинических, патоморфологических и иммуногистохимических данных канцер-регистра о пациентках исследуемой популяции: возраст на момент операции, стадия pTNM, размеры опухоли до лечения, вид неoadъювантной и адъю-

вантной терапии, длительность наблюдения после операции, данные о рецидиве и выживаемости, степень гистологической злокачественности по Elston–Ellis, уровень экспрессии ЭР, ПР, HER2 (в случае отсутствия результатов лабораторных исследований в регистр вносились и затем анализировались данные, полученные по результатам анализа архивных материалов).

Основные характеристики пациенток исследуемой популяции приведены в табл. 1. Как видно из представленных результатов, средний (\pm SD) возраст пациенток на момент операции составлял $55,66 \pm 10,90$ года (диапазон 24–84 года), средний размер опухоли до лечения – $2,24 \pm 0,87$ см (диапазон 0,5–5,0 см), максимальный размер опухоли – $2,33 \pm 1,00$ см (диапазон 0,30–15,00 см).

Средние (\pm SD) значения оцениваемых маркеров составили: клеточная плотность – $5887,61 \pm 3192,83$ клетки/мм², уровень экспрессии ЭР – $3,80 \pm 3,94$ балла, ПР – $3,21 \pm 3,79$ балла, индекс пролиферации Ki-67 – $20,02 \pm 20,96$ %.

Медиана длительности наблюдения пациенток после операции составила 12 лет.

Летальный исход был зарегистрирован у 206 (16,9 %) из 1216 пациенток. Адъювантную (послеоперационную) терапию получили 1034 (85,0 %) женщины, 182 (15,0 %) пациентки находились под наблюдением.

Гистологические и иммуногистохимические исследования образцов ткани РМЖ. Гистологические и иммуногистохимические исследования были выполнены в лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В рамках настоящей работы проведен анализ архивного материала из парафиновых блоков опухолей исследуемой популяции (1216 больных РМЖ T1–2N0M0).

Для иммуногистохимических исследований архивный материал был окрашен антителами как к широко используемым в настоящее время маркерам (ЭР, ПР, HER2, Ki-67), так и к малоизученным (CK14, FOXA1, FOXP3, PD-L1, P53, актин гладкомышечный (SMA), AR, E-cadherin, CD4, CD8, CK5/6, EGFR). Анализ образцов ткани проводился с использованием метода тканевых матриц. Характеристики используемых методик для каждого вида маркера представлены в табл. 2.

Методы статистического анализа. Для описания количественных показателей применялись среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Качественные показатели представлены в виде частот и долей в процентах. 95 % доверительные интервалы (ДИ) вокруг точечной оценки также представлены (где применимо).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

Таблица 1. Возраст больных и клиничко-морфологические характеристики опухоли у пациенток исследуемой популяции (n = 1216)
Table 1. Patients' age, clinical and morphological characteristics of their tumors (n = 1216)

Показатель Parameter	n (%)	M ± SD	Me [LQ; UQ]	Min–max
Возраст на момент операции, лет Age at surgery, years	1175 (96,63)	55,66 ± 10,90	55,00 [48,00; 63,00]	24,00–84,00
Клеточная плотность, клеток/мм ² Cell density, cells/mm ²	723 (59,46)	5 887,61 ± 3 192,83	5 329,80 [4 276,00; 6 826,86]	940,84–48 521,89
ЭР, баллы по шкале Allred ER, Allred score	741 (60,94)	3,80 ± 3,94	0,00 [0,00; 8,00]	0,00–8,00
ПР, баллы по шкале Allred PR, Allred score	741 (60,94)	3,21 ± 3,79	0,00 [0,00; 8,00]	0,00–10,00
Ki-67, %	732 (60,20)	20,02 ± 20,96	11,92 [5,35; 26,10]	0,00–96,76
Размер опухоли до лечения, см Pretreatment tumor size, cm	1109 (91,20)	2,24 ± 0,87	2,00 [1,50; 2,80]	0,50–6,00
Максимальный размер опухоли, см Maximum tumor size, cm	1133 (93,17)	2,33 ± 1,00	2,20 [1,50; 3,00]	0,30–15,00
Длительность наблюдения после операции, лет Postoperative follow-up duration, years	1191 (97,94)	12,27 ± 3,60	12,00 [10,00; 16,00]	0,00–18,00

Примечание. ЭР – эстрогеновые рецепторы; ПР – прогестероновые рецепторы; n (%) – абсолютное число и доля пациенток исследуемой популяции с имеющимися данными по соответствующему параметру.
Note. ER – estrogen receptors; PR – progesterone receptors; n (%) – absolute number and proportion of patients in the study population for whom data is available.

Результаты

Анализ распределения прогностических и предиктивных маркеров РМЖ. Для целей настоящего исследования были проанализированы данные 1216 пациенток с T1–2N0M0 РМЖ. В исследуемой популяции преобладали женщины в возрасте ≥50 лет (69,1 %). Оценка по системе TNM продемонстрировала преобладание стадии T1N0M0 (55,2 %). Стадия T2N0M0 была верифицирована у 44,8 % когорты. У 52,0 % пациенток размер опухоли составлял более 2 см, у 46,2 % – от 1 до 2 см, у 1,8 % – менее 1 см.

При анализе гистологической злокачественности новообразований было установлено преобладание прогностически неблагоприятных степеней G₂ (47,5 %) и G₃ (36,9 %) опухолевого процесса, доля начальной степени формирования опухоли G₁ была наименьшей (15,6 %).

HER2⁺-статус наблюдался у 8,7 % женщин (иммуногистохимическая категория 3+), категория 0 (отсутствие экспрессии HER2) установлена у 70,6 %, категория 1+ – у 11,5 %, категория 2+ – у 9,2 % женщин.

В данном исследовании у 45,7 % женщин степень положительного окрашивания на ЭР достигла 7–8 бал-

лов. Максимальная экспрессия ПР была установлена в 35,4 % случаев.

Уровень Ki-67 был 5 % и более у 76,9 % женщин, при этом примерно у половины пациенток (47,7 %) уровень Ki-67 превысил 13 %.

Таким образом, внутри когорты с исходно сопоставимыми клиническими критериями опухоли (T1–2N0M0) регистрировался значительный разброс в распределении прогностических и предиктивных маркеров.

В рамках настоящего исследования анализ распределения редких маркеров в группах пациенток младше и старше 50 лет не выявил статистически значимых различий (табл. 3).

Разработка моделей прогностических шкал. Первый этап оценки включал однофакторный анализ факторов риска летального исхода для комплекса показателей. На основе полученных данных выбирались наиболее значимые со статистической и клинической точек зрения факторы, влияющие на параметр летального исхода. Среди них на основе логистической регрессии были выбраны 10 факторов, которые оказывают наибольшее влияние на данную переменную. Результаты

Таблица 2. Методы иммуногистохимических исследований образцов ткани опухоли

Table 2. Methods of immunohistochemical staining of tumor tissue samples

Антитело Antibody	Клон Clone	Производитель Manufacturer	Время инку- бации Incubation time	Титр Titer	Система визу- ализации Visualization system	Обработка Treatment
CK14	LL002	Leika	30 мин 30 min	1:50	EnVision Flex	TRS 9,0
FOXA1	SP133	CMQ	30 мин 30 min	1:100	EnVision Flex	TRS 9,0
FOXP3	EP 340	Epitomix	o/n	1:50	EnVision Flex	TRS 9,0
PD-L1	rmAb ZR3	GeneTech	50 мин 50 min	1:100	EnVision Flex	TRS 9,0
p53	Клон DO7	DAKO	30 мин 30 min	1:100	EnVision Flex	TRS 6,0
Актин гладкомышечный Smooth muscle actin	1A4	CMQ	30 мин 30 min	1:100	EnVision Flex	TRS 9,0
Андрогеновые рецепторы (AR) Androgen receptors (AR)	AR441	DAKO	30 мин 30 min	1:100	EnVision Flex	TRS 9,0
E-cadherin	M	DBS	30 мин 30 min	1:40	EnVision Flex	TRS 9,0
CD4	SP35	Ventana	32 мин 32 min	RTU	UltraView	CCI/96 °C/S
CD8	SP57	Ventana	32 мин 32 min	RTU	UltraView	CCI/96 °C
CK 5/6	D5/16B4	Ventana	32 мин 32 min	RTU	UltraView	CCI/96 °C/S64
EGFR	3C6	Ventana	36 мин 36 min	RTU	UltraView	Protease 1/8 мин/min
Эстрогеновые рецепторы (ER) Estrogen receptors (ER)	SP1	Ventana	36 мин 36 min	RTU	UltraView	CCI/98 °C/S64
HER2	4B5	Ventana	36 мин 36 min	RTU	UltraView	CCI/96 °C/S36
Ki-67	30.9	Ventana	32 мин 32 min	RTU	UltraView	CCI/96 °C/S64
Прогестероновые рецепторы (PR) Progesterone receptors (PR)	1E2	Ventana	24 мин 24 min	RTU	UltraView DAB	CCI/96 °C/S64
PD-L1	22C3	DAKO	По протоколу стейнера According to the stainer protocol			

Таблица 3. Распределение маркеров CK14, FOXA1, FOXP3, PD-L1, P53, SMA, AR, E-cadherin, CD4, CD8, CK5/6, EGFR в возрастных группах <50 лет и ≥50 лет

Table 3. Distribution of markers CK14, FOXA1, FOXP3, PD-L1, P53, SMA, AR, E-cadherin, CD4, CD8, CK5/6, EGFR in the age groups <50 years and ≥50 years

Маркер Marker	Возрастная группа, n/N (%) Age group, n/N (%)		p
	моложе 50 лет <50 years	50 лет и старше ≥50 years	
CK5	21/199 (10,6)	55/483 (11,4)	0,7529
SMA	3/70 (4,3)	6/176 (3,4)	0,7411
CK14	7/129 (5,4)	25/319 (7,8)	0,3697
p53	3/69 (4,3)	7/175 (4,0)	0,9018
E-cadherin	170/220 (77,3)	417/536 (77,8)	0,8748
EGFR	27/272 (9,9)	68/606 (11,2)	0,5680
CD4	237/266 (89,1)	482/591 (81,6)	0,0055
CD8	180/257 (70,0)	375/556 (67,4)	0,4602
FOXP3	67/111 (60,4)	106/213 (49,8)	0,0696
FOXA1	192/210 (91,4)	413/453 (91,2)	0,9127
Андрогеновые рецепторы (AR) Androgen receptors (AR)	185/286 (64,7)	392/599 (65,4)	0,8250
PD-L1	11/112 (9,8)	30/216 (13,9)	0,2909

Примечание. n – число пациенток в соответствующей категории; N – число пациенток с имеющимися данными по параметру.
Note. n – number of patients in this category; N – number of patients for whom data is available.

пошаговой логистической регрессии представлены в табл. 4.

Исходя из выделенных факторов были построены балльные шкалы с разным количеством факторов. Шкалы строились следующим образом: за каждый фактор, который присутствует у пациентки, начислялось по 1 баллу, при отсутствии данных – 0,5 балла. Названия шкал соответствовали количеству факторов, входящих в шкалу. Факторы всегда выбирались по порядку на основании влияния на прогнозируемую переменную «летальный исход». Сравнение этих шкал для использования в качестве модели с разрабатываемыми шкалами риска рецидива представлено в табл. 5.

На основании 3 шкал (шкалы 8, 9 и 10) были построены 100-балльные модели «регрессия 8», «регрессия 9», «регрессия 10» соответственно. Проведено сравнение всех моделей для прогнозирования целевого показателя. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что предложенные балльные регрессионные шкалы имеют лучшие показатели, чем традиционная шкала. Прогностической моделью, наилучшим образом предсказывающей 10-летнюю выживаемость, является регрессионная шкала («регрессия 10»).

Регрессионная прогностическая шкала. Регрессионная прогностическая шкала (патент на изобретение № 2763839 С1 от 11.01.2022 [18]) приведена в табл. 6.

Согласно количеству набранных баллов, все пациентки были разделены на 3 группы риска летального исхода: до 40 баллов – низкий риск, от 40 до 60 баллов – средний риск, более 60 баллов – высокий риск. Распределение пациенток исследуемой популяции на группы риска по регрессионной шкале представлено на рис. 1. Высокий риск прогрессирования злокачественного процесса был верифицирован только у 11,3 % участниц исследования.

Анализ рецепторного статуса опухоли в когортах с разным прогностическим риском по количеству баллов показал, что низкий риск прогрессирования злокачественного процесса у 85,53 % женщин был ассоциирован с положительным стероидным статусом (ЭР⁺/ПР[±]) и HER2⁻ (рис. 2). Доля данного типа опухоли в среднем в 1,5 раза снижалась по мере увеличения риска прогрессирования РМЖ, достигая 55,89 и 55,24 % в когортах со средним и высоким риском неблагоприятного развития заболевания соответственно. РМЖ, для которого были характерны отрицательный

Таблица 4. Результаты пошаговой логистической регрессии для прогнозирования показателя «летальный исход»

Table 4. Stepwise logistic regression for predicting lethal outcomes

№	Фактор Factor	AuROC	Изменение AuROC AuROC change	p
1	Наличие экспрессии СК14 Expression of CK14	0,612	0,112	0,0159
2	Уровень экспрессии FOXP3 – 0 FOXP3 expression score of 0	0,635	0,023	0,0048
3	Стадия T2N0M0 Stage T2N0M0	0,639	0,004	0,0056
4	Наличие экспрессии E-cadherin Expression of E-cadherin	0,647	0,008	0,1405
5	Наличие экспрессии p53 Expression of p53	0,652	0,005	0,0073
6	Уровень экспрессии HER2 – 3 HER2 expression score of 3	0,662	0,010	0,0123
7	Количество Т-лимфоцитов CD8+ >0 CD8+ T-cell count >0	0,663	0,001	0,0351
8	Наличие экспрессии EGFR Expression of EGFR	0,665	0,002	0,3987
9	Степень дифференцировки опухоли G2, G3 Tumor grade G2, G3	0,667	0,002	0,2228
10	Количество Т-лимфоцитов CD4+ >0 CD4+ T-cell count >0	0,669	0,001	0,4719

Таблица 5. Результаты сравнения балльных шкал для прогноза показателя «летальный исход»

Table 5. Comparison of different scales for predicting lethal outcomes

Шкала Scale	Точка отсечения Cut-off value	AuROC	Чувстви- тельность, % Sensitivity, %	Специфич- ность, % Specificity, %	Эффектив- ность, % Effectiveness, %	χ^2
Шкала 8 Scale 8	3,5	0,67	76,70	49,11	62,90	46,0957
Шкала 9 Scale 9	4,5	0,67	67,48	58,22	62,85	45,4534
Шкала 10 (регрессионная) Scale 10 (regression)	6,0	0,65	64,56	57,33	60,94	32,9671
Традиционная шкала Traditional scale	4,0	0,57	45,63	61,98	53,81	4,1548

Примечание. Шкала 8: наличие экспрессии СК14, E-cadherin, p53, EGFR; уровень экспрессии FOXP3 – 0, HER2 – 3; T2N0M0; CD8 >0 (8 факторов).

Шкала 9: наличие экспрессии СК14, E-cadherin, p53, EGFR; уровень экспрессии FOXP3 – 0, HER2 – 3; T2N0M0; CD8 >0; степень дифференцировки – G2, G3 (9 факторов).

Шкала 10: наличие экспрессии СК14, E-cadherin, p53, EGFR; уровень экспрессии FOXP3 – 0, HER2 – 3; T2N0M0; CD8 >0; степень дифференцировки – G2, G3; CD4 >0 (10 факторов).

Традиционная шкала: T2N0M0; экспрессия прогестероновых рецепторов <8, эстрогеновых рецепторов <8; G2, G3; HER2 – 3; Ki-67 >5 % (6 факторов).

Note. Scale 8: expression of CK14, E-cadherin, p53, and EGFR; expression scores: FOXP3 – 0, HER2 – 3; T2N0M0; CD8 count >0 (8 factors).

Scale 9: expression of CK14, E-cadherin, p53, and EGFR; expression score: FOXP3 – 0, HER2 – 3; T2N0M0; CD8 count >0; differentiation grade – G2, G3 (9 factors).

Scale 10: expression of CK14, E-cadherin, p53, and EGFR; expression levels: FOXP3 – 0, HER2 – 3; T2N0M0; CD8 count >0; differentiation grade – G2, G3; CD4 count >0 (10 factors).

Traditional scale: T2N0M0; expression score: progesterone receptors <8, estrogen receptor <8, HER2 – 3; G2, G3; Ki-67 >5 % (6 factors).

Таблица 6. Прогностическая шкала альтернативных маркеров рака молочной железы

Table 6. Prognostic scale of alternative breast cancer markers

Фактор Factor	Коэффициент Coefficient	Баллы Score
Наличие экспрессии СК14 Expression of CK14	0,903	16
Уровень экспрессии FOXP3 – 0 FOXP3 expression score of 0	0,833	15
T2N0M0	0,310	10
Наличие экспрессии E-cadherin Expression of E-cadherin	0,342	6
Наличие экспрессии p53 Expression of p53	1,060	19
Уровень экспрессии HER2 – 3 HER2 expression score of 3	0,709	13
Количество Т-лимфоцитов CD8+ >0 CD8+ T-cell count > 0	0,495	9
Наличие экспрессии EGFR Expression of EGFR	0,233	4
Степень дифференцировки G ₂ , G ₃ Tumor grade G ₂ , G ₃	0,296	5
Количество Т-лимфоцитов CD4+ >0 CD4+ T-cell count > 0	0,179	3
Сумма Total	5,607	100

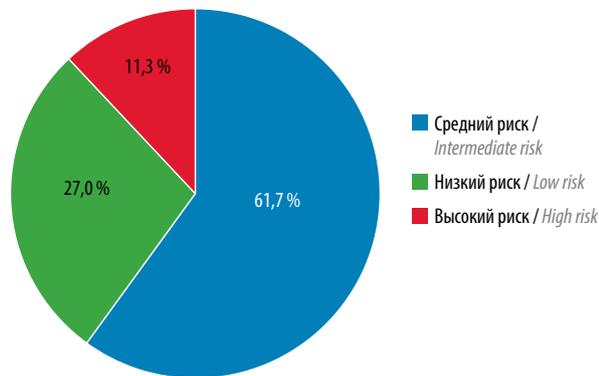
**Рис. 1.** Распределение пациенток по группам риска на основании оценок по регрессионной шкале

Fig. 1. Risk stratification of patients using the regression scale

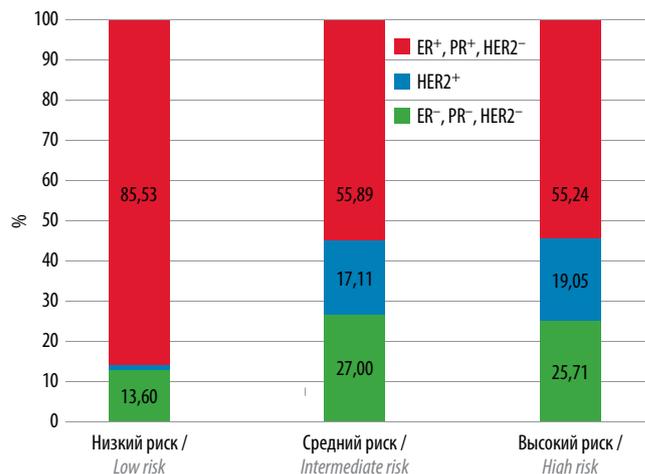
**Рис. 2.** Распределение пациенток с разным рецепторным статусом в подгруппах низкого, среднего и высокого риска летального исхода по регрессионной шкале. ER – эстрогеновые рецепторы; PR – прогестероновые рецепторы

Fig. 2. Distribution of patients with different receptor status in the subgroups of low, intermediate, and high risk (as estimated using the regression scale). ER – estrogen receptors; PR – progesterone receptors

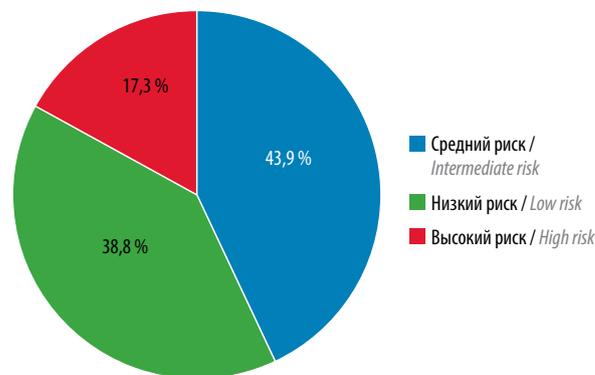
**Рис. 3.** Деление пациенток группы с ER-, PR-, HER2- статусом по риску, исходя из баллов регрессионной шкалы. ER – эстрогеновые рецепторы; PR – прогестероновые рецепторы

Fig. 3. Risk stratification of patients with ER-, PR-, and HER2- tumors using the regression scale. ER – estrogen receptors; PR – progesterone receptors

стероидный статус (ЭР-/ПР-) и HER2-, был верифицирован только у 13,16 % пациенток когорты с благоприятным развитием заболевания. По мере увеличения риска прогрессирования РМЖ доля женщин с данной характеристикой рецепторного статуса в среднем двукратно увеличивалась.

Группы риска пациенток с ЭР-, ПР-, HER2- статусом представлены на рис. 3. Почти у половины пациенток исследуемой популяции (43,9 %) был верифицирован средний риск неблагоприятных событий. Высокий риск прогрессирования РМЖ был верифицирован только у 1/5 (17,3 %) обследованных женщин, низкий риск – у 38,8 %.

Результаты оценки летальности за 5 и 10 лет в группах различного риска по регрессионной шкале приведены на рис. 4. Летальность в течение 10 лет в группе высокого риска была в 2,5 раза выше таковой в группе низкого риска (25,7 % против 10,0 %). Согласно представленным результатам статистического анализа, 5-летняя летальность, достигнув максимальных значений в группе высокого риска, составила только 5,8 %. Относительно 5-летнего срока наблюдения на временном отрезке 10 лет отмечался рост летальности в 3 раза в группе низкого риска и более чем в 4 раза в когорте со средним риском. В когорте с высоким риском неблагоприятного течения заболевания летальность на 10-летнем отрезке времени достигла 30,4 %, 5-кратно превысив значения 5-летней летальности. Таким образом, отличия между группами низкого и сред-



Рис. 4. Летальность в группах низкого, среднего и высокого риска по регрессионной шкале

Fig. 4. Mortality in low-, intermediate-, and high-risk patients estimated using the regression scale

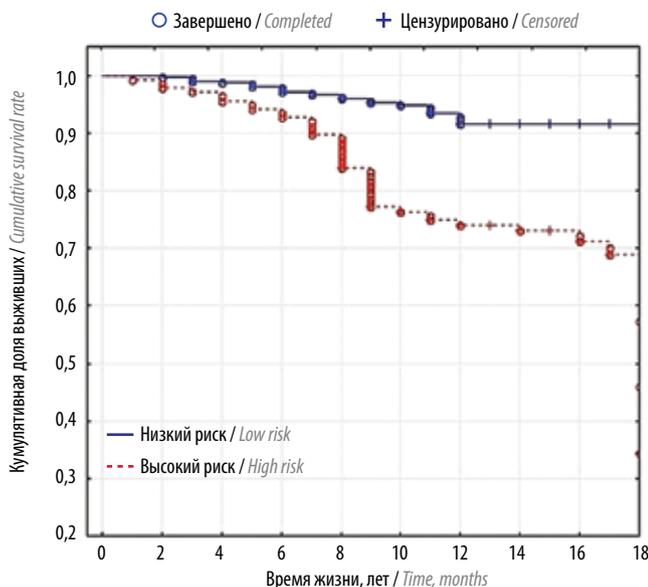


Рис. 5. Кривые Каплана–Майера, отражающие общую выживаемость для групп высокого и низкого риска по регрессионной шкале

Fig. 5. Kaplan–Meier curves for overall survival of low- and high-risk patients estimated using the regression scale

него риска регистрировались при сроке наблюдения 5 и 10 лет.

Анализ выживаемости у пациенток групп высокого и низкого риска по регрессионной шкале продемонстрировал выраженные статистически значимые различия ($p < 0,00001$) (рис. 5).

Кумулятивные доли выживших на 10-летнем этапе составили 77,3 и 94,0 % для групп высокого и низкого риска соответственно. Отношение рисков (hazard ratio) в регрессионной модели Кокса группы высокого риска к группе низкого риска составило 3,29 (95 % ДИ 2,01–5,38).

Результаты оценки эффективности адъювантной химиотерапии в объединенной группе среднего и высокого риска летального исхода по регрессионной шкале представлены на рис. 6. Пациентки групп среднего и высокого рисков (от 40 баллов и выше), получающие адъювантную химиотерапию, имели статистически значимые отличия в выживаемости ($p = 0,0057$).

Кумулятивные доли выживших на 10-летнем этапе составили 88,6 % в группе с химиотерапией и 84,9 % в группе без химиотерапии. Отношение рисков в регрессионной модели Кокса группы без химиотерапии к группе с химиотерапией составило 1,53 (95 % ДИ 1,12–2,08).

Результаты регрессионной шкалы для показателя летального исхода на 10-летнем этапе продемонстрировали достаточную чувствительность (58,05 %), специфичность (69,47 %) и эффективность (63,76 %) (табл. 7, рис. 7).

Таким образом, в основе регрессионной шкалы лежат более точные иммуногистохимические методы оценки.

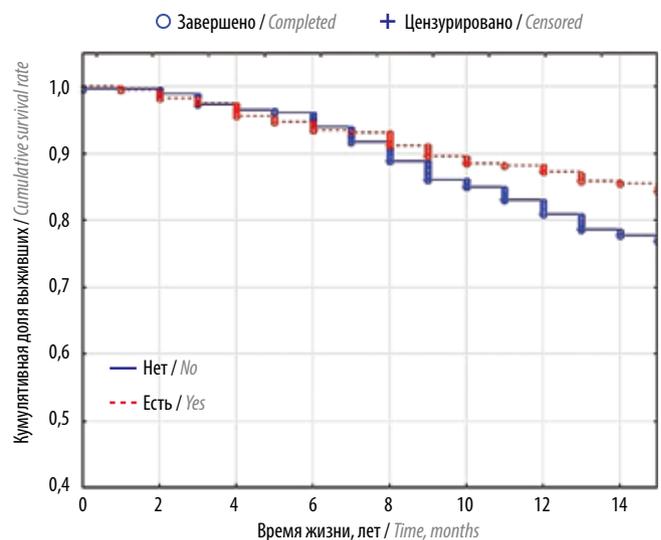


Рис. 6. Кривые Каплана–Майера, отражающие общую выживаемость в зависимости от адъювантной химиотерапии в объединенной группе среднего и высокого риска по регрессионной шкале

Fig. 6. Kaplan–Meier curves for overall survival in a combined group of intermediate- and high-risk patients (as estimated using the regression scale) depending on adjuvant chemotherapy

Таблица 7. Результаты сравнения традиционной и регрессионной шкал для показателя «летальный исход» на 10-летнем этапе

Table 7. Comparison of the traditional and regression scales for predicting lethal outcomes at the 10-year stage

Показатель Parameter	Традиционная шкала Traditional scale	Регрессионная шкала Regression scale
Чувствительность, % Sensitivity, %	80,49	58,05
Специфичность, % Specificity, %	36,92	69,47
Эффективность, % Effectiveness, %	58,7	63,76
AuROC	0,61	0,67

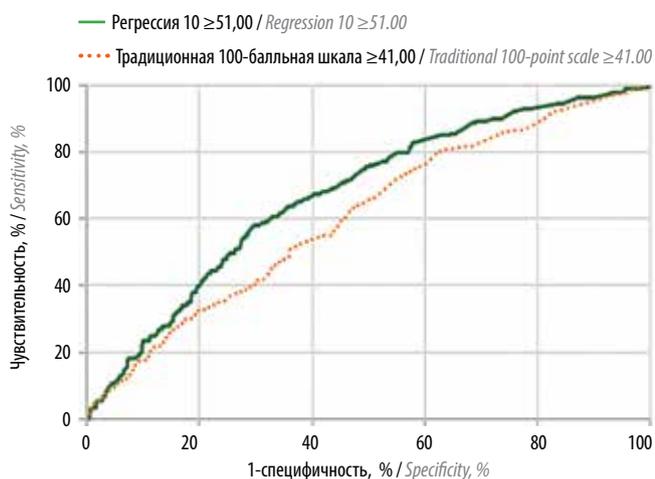


Рис. 7. ROC-кривая для традиционной и регрессионной шкал для 10-летней выживаемости

Fig. 7. ROC curves for the traditional and regression scales for 10-year survival

Заключение

Разработанная регрессионная прогностическая шкала включает как традиционные, так и малоизученные маркеры, для которых была выявлена высокая прогностическая значимость. К последним относится FOXP3 — белок, вовлеченный в иммунные реакции, функционирующий как регулятор (транскрипционный

фактор) регуляторных Т-клеток. Прогностическая значимость указанного белка при РМЖ отмечается в ряде исследований [19–21]. СК14 относится к группе цитокератинов — тканеспецифических белков промежуточных филаментов. E-cadherin — маркер межклеточной адгезии эпителиальных клеток, утрата его экспрессии в раковых клетках является признаком частичной потери эпителиального фенотипа [22, 23]. p53 — транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей [24–26]. Прогностическая значимость указанных белков при РМЖ отмечается в ряде исследований [27]. Т-лимфоциты CD8⁺ (цитотоксические) и CD4⁺ (регуляторные) — одни из ключевых участников клеточного звена иммунитета у больных РМЖ, их прогностическая и предиктивная значимость также установлена целым рядом исследований [20, 21, 28–32].

Анализ выживаемости у пациенток групп высокого и низкого риска по регрессионной шкале продемонстрировал выраженные статистически значимые различия между группами ($p < 0,00001$). Кумулятивные доли выживших на 10-летнем этапе составили 77,3 и 94,0 % для групп высокого и низкого риска соответственно. Отношение рисков в регрессионной модели Кокса группы высокого риска к группе низкого риска составило 3,29 (95 % ДИ 2,01–5,38).

Анализ эффективности адъювантной химиотерапии в объединенной группе среднего и высокого риска летального исхода по регрессионной шкале показал статистически значимое преимущество ($p = 0,0057$) назначения адъювантной химиотерапии у пациенток групп среднего и высокого риска (от 40 баллов и выше). Кумулятивные доли выживших на 10-летнем этапе составили 88,6 % в группе с химиотерапией и 84,9 % в группе без химиотерапии. Отношение рисков в регрессионной модели Кокса группы без химиотерапии к группе с химиотерапией составило 1,53 (95 % ДИ 1,12–2,08).

Использованный в разработанной регрессионной шкале многофакторный подход к формированию прогноза РМЖ способствует повышению точности и достоверности прогноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrov. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.).
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365(9472):1687–717. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0

3. FDA-NIH Biomarker Working Group BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. FDA-NIH Biomarker Working Group, Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US), 2016.
4. Axelsson C.K., Mouridsen H.T., Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992;28A(8–9):1415–8. DOI: 10.1016/0959-8049(92)90534-9
5. Harris L.N., Ismaila N., McShane L.M. et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;10(34):1134–50. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.2289
6. Bartlett J.M.S., Sgroi D.C., Treuner K. et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the adjuvant tamoxifen to offer more? (aTTom) trial. *Ann Oncol* 2019;30(11):1776–83. DOI: 10.1093/annonc/mdz289
7. Cheang M.C.U., Chia S.K., Voduc D. et al. Ki-67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(10):736–50. DOI: 10.1093/jnci/djp082
8. Lee S.K., Bae S.Y., Lee J.H. et al. Distinguishing low-risk luminal a breast cancer subtypes with Ki-67 and p53 is more predictive of long-term survival. *PLoS One* 2015;10(8):e0124658. DOI: 10.1371/journal.pone.0124658
9. Abdelrahman A.E., Rashed H.E., Abdelgawad M., Abdelhamid M.I. Prognostic impact of EGFR and cytokeratin 5/6 immunohistochemical expression in triple-negative breast cancer. *Ann Diagn Pathol* 2017;28:43–53. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2017.01.009
10. Chang H.Y., Nuyten D.S.A., Sneddon J.B. et al. Robustness, scalability, and integration of a wound-response gene expression signature in predicting breast cancer survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(10):3738–43. DOI: 10.1073/pnas.0409462102
11. Di Franco S., Sala G., Todaro M. p63 role in breast cancer. *Aging (Albany NY)* 2016;8(10):2256–7. DOI: 10.18632/aging.101042
12. Hao Q., Dai C., Deng Y. et al. Pooling analysis on prognostic value of PNH3 expression in cancer patients. *Cancer Manag Res* 2018;10:2279–88. DOI: 10.2147/CMAR.S167569
13. Abd El-Rehim D.M., Pinder S.E., Paish C.E. et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol* 2004;203(2):661–71. DOI: 10.1002/path.1559
14. Masuda H., Zhang D., Bartholomeusz C. et al. Role of epidermal growth factor receptor in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(2):331–45. DOI: 10.1007/s10549-012-2289-9
15. Bernardo G.M., Keri R.A. FOXA1: a transcription factor with parallel functions in development and cancer. *Biosci Rep* 2012;32(2):113–30. DOI: 10.1042/BSR20110046
16. Higgins M.J., Wolff A.C. The androgen receptor in breast cancer: learning from the past. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124(3):619–21. DOI: 10.1007/s10549-010-0864-5
17. Dieci M.V., Radošević-Robin N., Fineberg S. et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma *in situ*: a report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol* 2018;52(Pt 2):16–25. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003
18. Палтуев Р.М., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф. и др. Способ многофакторного прогноза рака молочной железы. Патент на изобретение № RU 2763839 C1 от 11.01.2022 (заявка № 2021112377 от 27.04.2021).
19. Paltuev R.M., Kudaybergenova A.G., Semiglazov V.F. et al. Method for multivariate prognosis of breast cancer. Patent for invention No. RU 2763839 C1, dated 11.01.2022 (application No. 2021112377, dated 27.04.2021). (In Russ.)
19. Целуйко А.И., Семиглазов В.Ф., Кудайбергенова А.Г. и др. Некоторые аспекты противоопухолевого иммунитета при раке молочной железы. Эффективная фармакотерапия 2021;17(2):6–14. Tseluyko A.I., Semiglazov V.F., Kudaybergenova A.G. et al. Some aspects of antitumor immunity in breast cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2021;17(2):6–14. (In Russ.)
20. Jiang X., Shapiro D.J. The immune system and inflammation in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2014;382(1):673–82. DOI: 10.1016/j.mce.2013.06.003
21. Oda N., Shimazu K., Naoi Y. et al. Intratumoral regulatory T cells as an independent predictive factor for pathological complete response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(1):107–16. DOI: 10.1007/s10549-012-2245-8
22. Adamo B., Ricciardi G.R.R., Ieni A. et al. The prognostic significance of combined androgen receptor, E-cadherin, Ki-67 and CK5/6 expression in patients with triple negative breast cancer. *Oncotarget* 2017;8(44):76974–86. DOI: 10.18632/oncotarget.20293
23. Ionescu Popescu C., Giușcă S.E., Liliac L. et al. E-cadherin expression in molecular types of breast carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2013;54(2):267–73.
24. Alsner J., Yilmaz M., Guldberg P. et al. Heterogeneity in the clinical phenotype of TP53 mutations in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000;10(6):3923–31. DOI: 10.1186/bcr109
25. Mazars R., Spinardi L., BenCheikh M. et al. p53 mutations occur in aggressive breast cancer. *Cancer Res* 1992;52(14):3918–23.
26. Pharoah P.D., Day N.E., Caldas C. Somatic mutations in the p53 gene and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 1999;80(12):1968–73. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690628
27. Клименко В.В. Молекулярные маркеры эффективности предоперационной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2015. 24 с. Klimentko V.V. Molecular markers of the effectiveness of preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2015. 24 p. (In Russ.)
28. De Jong V.M.T., Wang Y., Opdam M. et al. Prognostic value of tumour infiltrating lymphocytes in young triple negative breast cancer patients who did not receive adjuvant systemic treatment; by the PARADIGM study group. *Ann Oncol* 2020;31:S303–S39.
29. Gao Z.H., Li C.X., Liu M., Jiang J.Y. Predictive and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2020;20(1):1150. DOI: 10.1186/s12885-020-07654-y
30. Loi S., Michiels S., Adams S. et al. The journey of tumor-infiltrating lymphocytes as a biomarker in breast cancer: clinical utility in an era of checkpoint inhibition. *Ann Oncol* 2021;32(10):1236–44. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.07.007
31. Park J., Jonas S.F., Bataillon G. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with early-stage triple-negative breast cancers (TNBC) who did not receive adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2019;30(12):1941–9. DOI: 10.1093/annonc/mdz395
32. Seo A.N., Lee H.J., Kim E.J. et al. Tumour-infiltrating CD8⁺ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer* 2013;109(10):2705–13. DOI: 10.1038/bjc.2013.634

Вклад авторов

Р.М. Палтуев: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;

А.Г. Кудайбергенова, А.С. Артемьева, М.М. Урезкова: проведение иммуногистохимических исследований;

В.Ф. Семиглазов, Т.Ю. Семиглазова, А.В. Комяхов, О.А. Волынщикова, В.В. Клименко: сбор данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contribution

R.M. Paltuev: research design development, data collection for analysis, analysis of the data obtained, article writing;

A.G. Kudaybergenova, A.S. Artemyeva, M.M. Urezkova: immunohistochemical studies;

V.F. Semiglazov, T.Yu. Semiglazova, A.V. Komyakhov, O.A. Volynschikova, V.V. Klimenko: data collection for analysis, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>

А.Г. Кудайбергенова / A.G. Kudaybergenova: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>

В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>

Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>

А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <https://orcid.org/00000-0002-6598-1669>

О.А. Волынщикова / O.A. Volynschikova: <https://orcid.org/0009-0001-9454-1320>

В.В. Клименко / V.V. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0003-1079-4492>

М.М. Урезкова / M.M. Urezkova: <https://orcid.org/0000-0002-4242-2629>

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. Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Compliance with patient rights and rules of bioethics. The study was approved by the Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-69-81



Предиктивная 100-генная шкала. Анализ диагностической эффективности при метастатическом раке молочной железы

Р.М. Палтуев^{1,2}, С.Н. Алексахина², А.С. Артемьева², Э.А. Байчоров³, С.Ю. Бахарев⁴, А.А. Божок⁵, В.А. Васин⁶, В.И. Владимиров⁷, О.А. Волынщикова², А.Ю. Воронцов⁸, Е.А. Гайсина⁹, А.А. Гофман⁴, Е.Н. Имянитов², В.В. Клименко², А.В. Комяхов², М.М. Константинова¹, М.В. Копп¹⁰, А.Г. Кудайбергенова², И.А. Лалак³, Д.Л. Матевосян⁸, Н.М. Муджири¹¹, О.В. Полтарева⁶, О.И. Севрюкова³, В.Ф. Семиглазов², Т.Ю. Семиглазова², М.М. Урезкова², Л.А. Чурилова⁴

¹Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, просп. Ветеранов, 56;

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

³ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»; Россия, 355047 Ставрополь, ул. Октябрьская, 182а;

⁴КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к;

⁵Российско-финская клиника «Скандинавия»; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный просп., 55а, лит. А;

⁶ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер»; Россия, 153040 Иваново, ул. Любимова, 5;

⁷ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер»; Россия, 357502 Пятигорск, просп. Калинина, 31;

⁸ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603093 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

⁹ГАУЗ ТО «Многоспециализированный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

¹⁰Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»; Россия, 443001 Самара, ул. Чапаевская, 227;

¹¹ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Руслан Маликович Палтуев paltuev@mail.ru

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание в женской популяции. Молекулярные методики оценки генетического профиля опухоли позволяют более точно изучить свойства опухоли индивидуально, выявить новые прогностические и предиктивные маркеры.

Цель исследования – повысить эффективность системной терапии РМЖ, снизить количество необоснованных назначений с помощью данных об индивидуальных молекулярно-генетических характеристиках опухоли, разработать мультигенную панель для обеспечения персонализированного подхода к назначению системного лечения РМЖ.

Материалы и методы. В рамках исследования в образцах опухолевой ткани (всего 84 образца) пациенток пре- и постменопаузального возраста с метастатическим РМЖ, которые наблюдались и получали лечение в 6 медицинских учреждениях, изучена экспрессия мРНК 100 генов, участвующих в развитии РМЖ.

Предварительно в качестве тестового исследования был проведен анализ архивного материала из парафиновых блоков опухолей 12 пациенток из 1216 больных с T1–2N0M0 РМЖ, включенных в ретроспективный анализ. Анализ экспрессии генов проводили с использованием технологии nCounter, основанной на прямой цифровой детекции мишеней с помощью флуоресцентных штрих-кодов (nCounter Analysis System компании NanoString Technologies, США). Исследуемым материалом являлись образцы опухолевой ткани (биоптаты или операционный материал). Выбор генов основан на результатах изучения данных литературы и опыта разработки других мультигенных структур, а также клинической значимости маркеров прогностических шкал. Исследования с целью подтверждения мутации генов проводили методами секвенирования нового поколения и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Результаты. Выполнен анализ экспрессии 28 генов с высокой предиктивной значимостью и значительным накопленным опытом изучения по данным литературы (*ESR1, PGR, PIK3CA, BCAR4, BCAS2, CCND1, CCND2, CCND3, FOXA1, Erb2, EGFR, CDH3, FOXC1, KRT14, KRT5, CD274, CDK4, CDK6, P53, PTEN, BRCA1, BRCA2, CHEK2, CLDN3, CLDN7, AR, TOP2a, TUBB3*). По результатам сравнения было выявлено 29 случаев (29/84; 34,5 %) расхождения в оценке подтипа опухоли. В 11 случаях расхождения относились к люминальным А и В подтипам РМЖ, что может оказать влияние

на выбор оптимальной лекарственной терапии. В 18 случаях расхождения относились к подтипам опухоли РМЖ, для которых рекомендуются принципиально различные схемы лекарственной терапии.

Разработанная мультигенная сигнатура в рамках одного лабораторного исследования обеспечивает точное определение подтипа опухоли у пациенток с метастатическим РМЖ и выбор оптимальной тактики лекарственной терапии.

Заключение. Разработанная 100-генная сигнатура включает молекулярные подтипы РМЖ (люминальный А, люминальный В, базальный, клаудиноподобный) и лечебно-ориентированные кластеры. Молекулярно-генетическое профилирование опухоли с использованием данной мультигенной сигнатуры является точным методом определения подтипа опухоли у пациенток с РМЖ, что определяет возможность индивидуализации тактики лекарственной терапии.

Ключевые слова: мультигенная панель, мультигенная сигнатура, рак молочной железы, молекулярная диагностика, экспрессия генов

Для цитирования: Палтуев Р.М., Алексахина С.Н., Артемьева А.С. и др. Предиктивная 100-генная шкала. Анализ диагностической эффективности при метастатическом раке молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):69–81. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-69-81

Predictive multigenic scale. Analysis of own results in metastatic breast cancer

R.M. Paltuev^{1,2}, S.N. Aleksakhina², A.S. Artemyeva², E.A. Baychorov³, S.Yu. Bakharev⁴, A.A. Bozhok⁵, V.A. Vasin⁶, V.I. Vladimirov⁷, O.A. Volynshchikova², A.Y. Vorontsov⁸, E.A. Gaysina⁹, A.A. Hoffman⁴, E.N. Imyanitov², V.V. Klimenko², A.V. Komyakhov², M.M. Konstantinova¹, M.V. Kopp¹⁰, A.G. Kudaybergenova², I.A. Lalak³, D.L. Matevosyan⁸, N.M. Mudzhiri¹¹, O.V. Poltareva⁶, O.I. Sevryukova³, V.F. Semiglazov², T.Yu. Semiglazova², M.M. Urezkova², L.A. Churilova⁴

¹Russian Association of Oncological Mammology; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

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

³Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary; 182a Oktyabrskaya St., Stavropol 355047, Russia;

⁴Altai Regional Clinical Oncological Dispensary; 110k Zmeinogorskiy Trakt, Barnaul 656045, Russia;

⁵Russian-Finnish Clinic "Scandinavia"; 55a/A Liteynnyy Prospekt, Saint Petersburg 191014, Russia;

⁶Ivanovo Regional Oncological Dispensary; 5 Lyubimova St., Ivanovo 153040, Russia;

⁷Pyatigorsk Interdistrict Oncological Dispensary; 31 Prospekt Kalinina, Pyatigorsk 357502, Russia;

⁸Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603093, Russia;

⁹Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;

¹⁰Part Institution Educational Organization of Higher Education "Medical University Reaviz"; 227 Chapaevskaya St., Samara 443001, Russia;

¹¹Scientific Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Ruslan Malikovich Paltuev paltuev@mail.ru

Background. Breast cancer is one of the most common female malignancies. Molecular diagnostic methods of tumor profiling allow us to analyze individual tumor characteristics, identify new prognostic and predictive markers.

Aim. To increase the efficacy of systemic therapy for breast cancer and reduce inappropriate prescriptions using the data on individual molecular tumor characteristics; to develop a polygenic panel to ensure a tailored approach to systemic therapy for breast cancer.

Materials and methods. We analyzed 84 tumor tissue samples from pre- and postmenopausal women with metastatic breast cancer who were treated and followed-up in 6 healthcare institutions. We assessed expression of genes involved in breast cancer.

In a pilot study, we analyzed archived paraffin-embedded tumor specimens from 12 out of 1,216 patients with T1–2N0M0 breast cancer included into retrospective analysis. Gene expression was assessed using the nCounter technology based on direct digital detection of targets using fluorescent barcodes (nCounter Analysis System; NanoString Technologies, USA). Tumor tissue (biopsy and surgical specimens) was analyzed. The choice of genes was based on the literature data and experience in the development of other polygenic panels, as well as clinical significance of markers of prognostic scales. Gene mutations were confirmed by next generation sequencing and reverse transcription-polymerase chain reaction.

Results. We analyzed the expression of 28 genes with a high predictive value that have been substantially studied (including *ESR1*, *PGR*, *PIK3CA*, *BCAR4*, *BCAS2*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *FOXA1*, *Erb2*, *EGFR*, *CDH3*, *FOXC1*, *KRT14*, *KRT5*, *CD274*, *CDK4*, *CDK6*, *P53*, *PTEN*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *CLDN3*, *CLDN7*, *AR*, *TOP2a*, *TUBBIII*). We identified 29 cases of discrepancy (29/84; 34.5 %) in tumor subtype, including 11 cases of luminal A and B breast cancer, which might potentially affect the choice of the treatment regimen. In 18 cases, there were some principal discrepancies in the tumor subtype that implied totally different treatment regimens.

The proposed polygenic signature allows accurate identification of the tumor subtype in patients with metastatic breast cancer and choice of an optimal treatment strategy.

Conclusion. We have developed a 100-gene signature including molecular subtypes of breast cancer (luminal A, luminal B, basal, claudin-like) and treatment-oriented clusters. Molecular tumor profiling using this polygenic signature is an accurate method for determining tumor subtype in patients with breast cancer, which enables a tailored approach to therapy.

Keywords: polygenic panel, polygenic signature, breast cancer, molecular diagnostics, gene expression

For citation: Paltuev R.M., Aleksakhina S.N., Artemyeva A.S. et al. Predictive multigenic scale. Analysis of own results in metastatic breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(1): 69–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-69-81

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание в женской популяции. В мире выявляется более 2 млн случаев ежегодно. В Российской Федерации, по данным последних лет, РМЖ у женского населения — ведущая онкологическая патология (20,9 %) и основная причина смертности от злокачественных новообразований (16,2 %).

Биологические свойства опухоли в рутинной практике могут оцениваться по таким морфологическим параметрам, как дифференцировка опухоли, пролиферативный статус, лимфоваскулярная инвазия. Однако существуют более точные молекулярные методики оценки генетического профиля опухоли, позволяющие изучить свойства опухоли индивидуально.

Анализ генетического материала с помощью молекулярных методик позволяет выявить новые прогностические и предиктивные маркеры, а также генные сигнатуры, которые превосходили по своей значимости стандартные рутинные методики [1]. Подобные открытия в достаточно короткие сроки формируют новые лечебные и диагностические подходы [2].

Помимо молекулярных подтипов при статистическом анализе данных генетического исследования опухолей выявлен ряд мультигенных сигнатур. Сигнатуры были выделены на основании экспрессии определенных генов в отдельных подгруппах опухолей. При анализе экспрессии комбинаций этих генов были определены исходы лечения. Мультигенные сигнатуры включают профили генов, которые позволяют прогнозировать отдаленные результаты. Другие генные сигнатуры были выделены при прогнозировании эффекта лечения и используются в качестве предиктивных маркеров. Прогностические сигнатуры — 70-генная сигнатура Mammaprint [3], 76-генная сигнатура [4], геномный индекс степени злокачественности (Genomic Grade Index, GGI) [5], шкала оценки вероятности рецидива из Oncotype DX [6]. Общая черта всех генных сигнатур — комбинации генов, позволяющие сделать прогноз, поскольку, по-видимому, биологическое поведение опухоли имеет генетические предпосылки. Описание наиболее распространенных мультигенных сигнатур приведено в таблице.

Профессиональное сообщество единодушно считает, что мультигенные прогностические тесты обеспе-

чивают полезной информацией, дополняющей традиционные клиничко-морфологические характеристики.

Цель исследования — повышение эффективности системной терапии РМЖ, снижение количества необоснованных назначений с помощью данных об индивидуальных молекулярно-генетических характеристиках опухоли на основе современных методов исследований, разработка мультигенной панели для обеспечения персонализированного подхода к назначению системного лечения РМЖ.

Материалы и методы

Молекулярно-генетические исследования образцов ткани РМЖ. В рамках данной части исследования в образцах опухолевой ткани пациенток с метастатическим РМЖ (мРМЖ) изучали экспрессию мРНК 100 генов, участвующих в развитии РМЖ.

Образцы опухолей были предоставлены ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер», ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» (всего 84 образца). У всех пациенток было получено письменное согласие на исследование образцов опухолевой ткани. Назначение лекарственной терапии проводил лечащий врач по данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования на основании клинических рекомендаций Минздрава России «Рак молочной железы» [7].

Предварительно в качестве тестового исследования был проведен анализ архивного материала из парафиновых блоков опухолей 12 женщин из 1216 больных с T1–2N0M0 РМЖ, включенных в ретроспективный анализ.

Анализ экспрессии генов проводили с использованием технологии nCounter, основанной на прямой цифровой детекции мишеней с помощью флуоресцентных штрих-кодов (nCounter Analysis System, NanoString Technologies, США) согласно протоколу производителя. Исследуемым материалом являлись образцы опухолевой ткани (биоптаты или операционный материал). Основные этапы технологии nCounter включают гибридизацию, пробоподготовку (отмывку

Мультигенные сигнатуры

Multigene signatures

Маммапринт (66 генов) Mammaprint (66 genes)		PAM 50 (50 генов) PAM 50 (50 genes)		Онкотип (16 генов) Oncotype (16 genes)	Endopredict (8 генов) Endopredict (8 genes)
<i>AA555029_RC</i>	<i>LOC100288906</i>	<i>ACTR3B</i>	<i>KRT17</i>	<i>AURKA</i>	<i>AZGP1</i>
<i>ALDH4A1</i>	<i>LOC730018</i>	<i>ANLN</i>	<i>KRT5</i>	<i>BAG1</i>	<i>BIRC5</i>
<i>AP2B1</i>	<i>LPCAT1</i>	<i>BAG1</i>	<i>MAPT</i>	<i>BCL2</i>	<i>DHCR7</i>
<i>BBC3</i>	<i>MCM6</i>	<i>BCL2</i>	<i>MDM2</i>	<i>BIRC5</i>	<i>IL6ST</i>
<i>C16orf61</i>	<i>MELK</i>	<i>BIRC5</i>	<i>MELK</i>	<i>CCNB1</i>	<i>MGP</i>
<i>C20orf46</i>	<i>MMP9</i>	<i>BLVRA</i>	<i>MIA</i>	<i>CD68</i>	<i>RBBP8</i>
<i>C9orf30</i>	<i>MS4A7</i>	<i>CCNB1</i>	<i>MKI67</i>	<i>CTSL2</i>	<i>STC2</i>
<i>CCNE2</i>	<i>MTDH</i>	<i>CCNE1</i>	<i>MLPH</i>	<i>ERBB2</i>	<i>UBE2C</i>
<i>CDC42BPA</i>	<i>NDC80</i>	<i>CDC20</i>	<i>MMP11</i>	<i>ESR1</i>	
<i>CDCA7</i>	<i>NMU</i>	<i>CDC6</i>	<i>MYBL2</i>	<i>GRB7</i>	
<i>CENPA</i>	<i>NUSAP1</i>	<i>CDH3</i>	<i>MYC</i>	<i>GSTM1</i>	
<i>COL4A2</i>	<i>ORC6L</i>	<i>CENPF</i>	<i>NAT1</i>	<i>MKI67</i>	
<i>DCK</i>	<i>OXCT1</i>	<i>CEP55</i>	<i>NDC80</i>	<i>MMP11</i>	
<i>DHX58</i>	<i>PALM2</i>	<i>CXXC5</i>	<i>NUF2</i>	<i>MYBL2</i>	
<i>DIAPH3</i>	<i>PEC1</i>	<i>EGFR</i>	<i>ORC6L</i>	<i>PGR</i>	
<i>DTL</i>	<i>PITRM1</i>	<i>ERBB2</i>	<i>PGR</i>	<i>SCUBE2</i>	
<i>EBF4</i>	<i>PRC1</i>	<i>ESR1</i>	<i>PHGDH</i>		
<i>ECT2</i>	<i>QSOX2</i>	<i>EXO1</i>	<i>PTTG1</i>		
<i>EGLN1</i>	<i>RAB6B</i>	<i>FGFR4</i>	<i>RRM2</i>		
<i>ESM1</i>	<i>RASSF7</i>	<i>FOXA1</i>	<i>SFRP1</i>		
<i>EXT1</i>	<i>RECQL5</i>	<i>FOXC1</i>	<i>SLC39A6</i>		
<i>FGF18</i>	<i>RFC4</i>	<i>GPR160</i>	<i>TMEM45B</i>		
<i>FLT1</i>	<i>RTN4RL1</i>	<i>GRB7</i>	<i>TYMS</i>		
<i>GMPS</i>	<i>RUNDC1</i>	<i>KIF2C</i>	<i>UBE2C</i>		
<i>GNAZ</i>	<i>SCUBE2</i>	<i>KRT14</i>	<i>UBE2T</i>		
<i>GPR126</i>	<i>SERF1A</i>				
<i>GPR180</i>	<i>SLC2A3</i>				
<i>GSTM3</i>	<i>STK32B</i>				
<i>HRASLS</i>	<i>TGFB3</i>				
<i>IGFBP5</i>	<i>TSPYL5</i>				
<i>JHDM1D</i>	<i>UCHL5</i>				
<i>LIN9</i>	<i>WISP1</i>				
<i>LOC100131053</i>	<i>ZNF385B</i>				

не связавшихся проб, иммобилизацию проб на картридже, выравнивание в электромагнитном поле), цифровой подсчет штрих-кодов, основанный на детекции отдельных флуоресцентных меток, специфически связывающихся с последовательностями РНК исследуемых проб. Преимущества данной технологии: анализ до 800 мишеней в одной пробе; не требуется предварительная обратная транскрипция и амплификация; высокая воспроизводимость результатов; автоматизированный рабочий процесс; простая обработка данных; низкая чувствительность к качеству образца. Продемонстрирована сопоставимость результатов технологии nCounter с данными количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, ИГХ-исследования и флуоресцентной гибридизации *in situ* [8].

Для получения РНК из залитых парафином образцов ткани использовали набор компании Norgen (FFPE Total RNA Purification Kit, Norgen, Канада), выделение и очистка РНК проводились согласно протоколу производителя. Технология основана на хроматографии на спин-колонках с использованием в ка-

честве сепарационной матрицы патентованной смолы Norgen. Достоинством данной методики является очистка РНК от других клеточных компонентов без использования фенола или хлороформа, наличие и недостаточная отмывка которых могут негативно сказываться при дальнейших подсчетах количества РНК. Сначала процесс включал депарафинизацию образцов ткани посредством серии промываний ксилолом и этанолом. Затем образцы ткани гидролизовали протеиназой К и буферным раствором для гидролиза А. Далее к лизату добавляли буферный раствор RL и этанол, полученный раствор загружали на спин-колонку. Смолла Norgen связывает нуклеиновые кислоты способом, который зависит от концентраций ионов. Таким образом, с колонкой связывалась только РНК, в то время как другие контаминанты удалялись с потоком или задерживались наверху смолы. Затем связанную РНК промывали прилагаемым раствором для промывания РНК А для удаления каких-либо примесей, и очищенную общую РНК элюировали раствором для элюирования А.

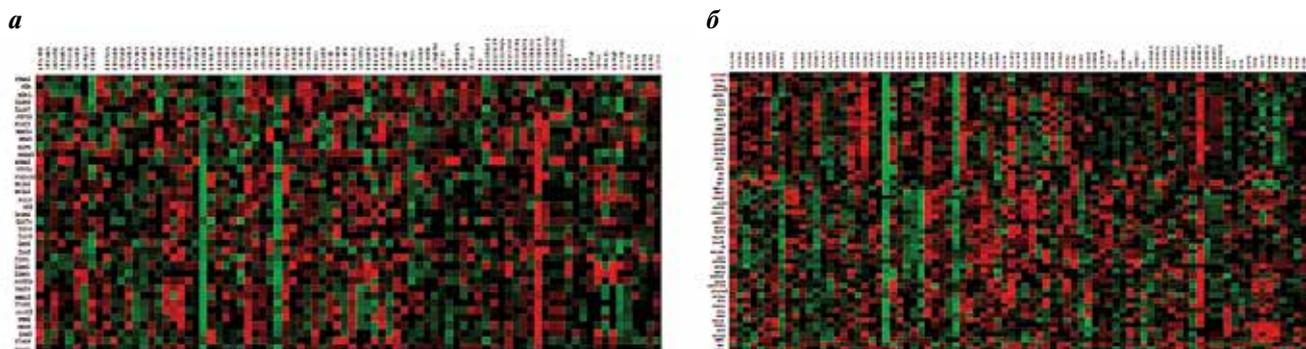


Рис. 1. Исследуемая 100-генная сигнатура для рака молочной железы: а – лечебно-ориентированная часть; б – пролиферативно-референсная часть

Fig. 1. Analyzed 100-gene signature for breast cancer: а – treatment-oriented part; б – proliferative-reference part

Состав изучаемой мультигенной сигнатуры представлен на рис. 1. Выбор генов основан на результатах изучения данных литературы и опыта разработки других мультигенных структур, а также клинической значимости маркеров прогностических шкал.

Исследования с целью подтверждения мутации генов проводили методами секвенирования нового поколения и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в научном отделе биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Сравнение результатов оценки типа опухоли с помощью молекулярно-генетического анализа и ИГХ-исследования. Выполнен молекулярно-генетический анализ с использованием технологии nCounter 84 образцов опухоли пациенток пре- и постменопаузального возраста с мРМЖ, которые наблюдались и получали лечение в 6 медицинских учреждениях Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер», ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»). В рамках исследования был выполнен анализ экспрессии 28 генов с высокой предиктивной значимостью и значительным накопленным опытом изучения по данным литературы (*ESR1, PGR, PIK3CA, BCAR4, BCAS2, CCND1, CCND2, CCND3, FOXA1, Erb2, EGFR, CDH3, FOXC1, KRT14, KRT5, CD274, CDK4, CDK6, P53, PTEN, BRCA1, BRCA2, CHEK2, CLDN3, CLDN7, AR, TOP2a, TUBBIII*). По результатам анализа был определен молекулярный подтип опухоли, который сравнивали с результатами, полученными при проведении ИГХ-исследования в локальной лаборатории соответствующего медицинского учреждения (суррогатный подтип). Назначение лекарственной терапии проводилось лечащим врачом по данным ИГХ-исследования на ос-

новании клинических рекомендаций Минздрава России «Рак молочной железы» [7].

В 2 направленных образцах (№№ 23, 33) был выявлен фиброз, данные образцы использовались в качестве контроля.

Перед исследованием вышеописанных образцов опухолевой ткани в качестве тестовой реакции был проведен анализ архивного материала из парафиновых блоков опухолей 12 женщин из 1216 больных с T1–2N0M0 эстроген-рецептор-положительным (ЭР+), прогестерон-рецептор-положительным (ПР+), HER2–РМЖ, включенных в ретроспективный анализ. Тепловая карта 12 больных представлена на рис. 2. Интерпретация результатов оценки подтипа опухоли по тепловой карте совпала с результатами ИГХ-исследования, что позволило перейти к исследованию образцов опухолевой ткани у пациенток с мРМЖ.

Результаты

Оценка экспрессии *ESR1, PGR, PIK3CA, ERB2, BRCA1, BRCA2, CD274*. Результаты оценки экспрессии 7 генов (*ESR1, PGR, PIK3CA, ERB2, BRCA1, BRCA2, CD274*), рекомендуемых для исследования клиническими рекомендациями Минздрава России [7], обобщены ниже.

Уровень экспрессии *ESR1* варьировал от 52,42 до 86467,64. При сравнительном анализе с результатами ИГХ-исследования ЭР+ статус (ИГХ) расценивался как ложноположительный в случае значений экспрессии *ESR1* от 52,42 до 3054,92 (+1), а для ЭР– статуса оценка считалась ложноотрицательной в случае значений экспрессии от 9184,07 (+2) и выше.

Уровень экспрессии *PGR* варьировал от 41,89 до 86467,64. Уровни 41,89–2058,33, которые отмечались для большинства исследуемых образцов, соответствовали оценке экспрессии «+1», 2058,33–4002,01 – «+2», выше 4002,01 – «+3».

Уровень экспрессии *PIK3CA* варьировал от 323,59 до 3583,97. Уровни 323,59–1293,65, наблюдаемые для большинства исследуемых образцов, соответствовали

оценке экспрессии «+1», 1293,65–2244,04 – «+2», выше 2244,04 – «+3».

Согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России [7], пациенткам с гормонозависимым HER2– мРМЖ целесообразно определение мутации в гене *PIK3CA* для выбора оптимальной тактики лекарственной терапии. В связи с этим был проведен генетический анализ (полимеразная цепная реакция в реальном времени, секвенирование по Сэнгеру) 3 образцов опухолевой ткани с ЭР+, ПР+, HER2– статусом и экспрессией гена *PIK3CA* выше 2244,04, который подтвердил наличие мутации.

Уровень экспрессии *ERB2* варьировал от 252,32 до 128519,2. При сравнительном анализе с результатами ИГХ-исследования HER2+ статус (ИГХ) расценивался как ложноположительный в случае значений экспрессии *ERB2* от 252,32 до 9196,25 (+1), а для статуса HER2– оценка считалась ложноотрицательной в случае значений экспрессии от 15022,46 (+2) и выше.

Уровень экспрессии *BRCA1* варьировал от 123,8 до 3583,97. Уровни 123,8–583,77, наблюдаемые для большинства исследуемых образцов, соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 583,77–1500,91 – «+2»,

выше 1500,91 – «+3». У 2 пациенток со статусом опухоли HER2– и экспрессией гена *BRCA1* выше 583,77 был проведен генетический анализ методом секвенирования нового поколения и выявлена мутация гена *BRCA1*.

Уровень экспрессии *BRCA2* варьировал от 123,8 до 3583,97. Уровни 123,8–782,16, наблюдаемые для большинства исследуемых образцов, соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 782,16–1303,97 – «+2», выше 1303,97 – «+3».

Уровень экспрессии *CD274* варьировал от 36,97 до 3550,56. Уровни 36,94–500,04, наблюдаемые для большинства исследуемых образцов, соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 500,04–1100,17 – «+2», выше 1100,17 – «+3». У 3 пациенток со статусом опухоли HER2– и экспрессией гена *CD274* выше 500 по результатам ИГХ-исследования был подтвержден PD-L1-положительный статус опухоли.

Оценка экспрессии *BCAR4*, *BCAS2*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *FOXAI*. Результаты оценки экспрессии генов *BCAR4*, *BCAS2*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *FOXAI*, связанных с гормоночувствительностью и гормонорезистентностью опухоли, обобщены ниже.

Уровень экспрессии *BCAR4* варьировал от 9,08 до 678,82. Уровни 9,08–214,37 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 214,37–3163,766 – «+2», выше 3163,766 – «+3».

Уровень экспрессии *BCAS2* варьировал от 1006,72 до 5511,82. Уровни 1006,72–2833,88 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 2833,88–3378,02 – «+2», выше 3378,02 – «+3».

Уровень экспрессии *CCND1* варьировал от 449,85 до 63718,82. Уровни 449,85–10324,3 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 10324,3–23160,94 – «+2», выше 23160,94 – «+3».

Уровень экспрессии *CCND2* варьировал от 438,32 до 7448,47. Уровни 438,32–2029 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 2029–3157,54 – «+2», выше 3157,54 – «+3».

Уровень экспрессии *CCND3* варьировал от 173,68 до 6763,5. Уровни 173,68–1518,29 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 1518,29–2087,82 – «+2», выше 2087,82 – «+3».

Уровень экспрессии *FOXAI* варьировал от 38,17 до 133744,09. Уровни 38,17–22839,1 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 22839,21–33634,59 – «+2», выше 33634,59 – «+3».

Оценка экспрессии *EGFR*, *CDH3*, *FOXC1*, *KRT14*, *KRT5*. Результаты оценки экспрессии генов *EGFR*, *CDH3*, *FOXC1*, *KRT14*, *KRT5*, повышенная экспрессия которых является маркером базального РМЖ, обобщены ниже.

Уровень экспрессии *EGFR* варьировал от 36,97 до 11125,56. Уровни 36,97–1031,04 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 1031,04–2843,17 – «+2», выше 2843,17 – «+3».

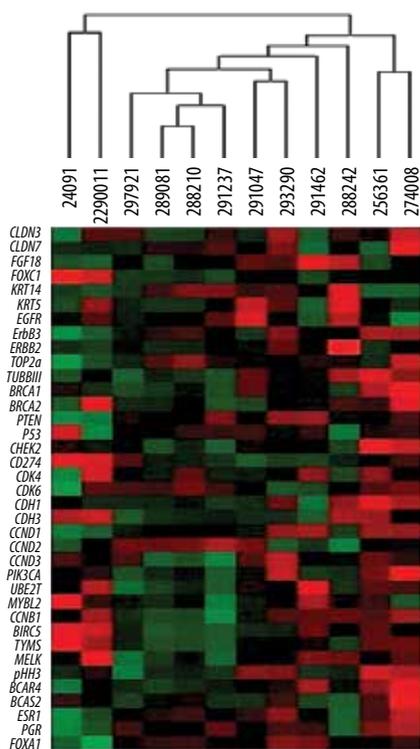


Рис. 2. Тепловая карта: тестовая реакция у 12 пациенток с T1–2N0M0 эстроген-рецептор-положительным, прогестерон-рецептор-положительным, HER2– раком молочной железы (анализ архивного материала). Цветовой показатель соответствует числовому значению для каждого маркера

Fig. 2. Heatmap: pilot study in 12 patients with T1–2N0M0 estrogen receptor-positive, progesterone receptor-positive, HER2– breast cancer (analysis of archived material). Color indicates the value of each parameter

Уровень экспрессии *CDH3* варьировал от 27,39 до 7231,56. Уровни 27,39–1064,04 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 1064,04–2820,59 – «+2», выше 2820,59 – «+3».

Уровень экспрессии *FOXC1* варьировал от 30,79 до 8867,77. Уровни 30,97–1121,59 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 1121,59–2129,13 – «+2», выше 2129,13 – «+3».

Уровень экспрессии *KRT14* варьировал от 2,87 до 56567,54. Уровни 2,87–3087,84 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 3087,84–17911,44 – «+2», выше 17911,44 – «+3».

Уровень экспрессии *KRT5* варьировал от 1,15 до 20332,77. Уровни 1,15–1121,59 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни до 2129,13 – «+2», выше 2129,13 – «+3».

Оценка экспрессии *CDK4*, *CDK6*. Результаты оценки экспрессии генов *CDK4*, *CDK6* (иммуномодуляторный РМЖ) обобщены ниже.

Уровень экспрессии *CDK4* варьировал от 813,2 до 15607,49. Уровни 813,2–2875,81 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 2875,81–4458,03 – «+2», выше 4458,03 – «+3».

Уровень экспрессии *CDK6* варьировал от 250,51 до 9736,2. Уровни 250,51–1878,93 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 1878,93–4458,03 – «+2», выше 4458,03 – «+3».

Оценка экспрессии *P53*, *PTEN*, *CHEK2*. Результаты оценки экспрессии генов *P53*, *PTEN*, *CHEK2*, связанных с развитием наследственной формы РМЖ, обобщены ниже.

Уровень экспрессии *P53* варьировал от 208,83 до 9742,76. Уровни 208,83–2485,77 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 2485,77–3864,35 – «+2», выше 3864,35 – «+3».

Уровень экспрессии *PTEN* варьировал от 1064,64 до 27368,31. Уровни 1064,64–10455,52 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 10455,52–14492,47 – «+2», выше 14492,47 – «+3».

Уровень экспрессии *CHEK2* варьировал от 127,47 до 3589,97. Уровни 127,47–693,24 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 693,24–1001,47 – «+2», выше 1001,47 – «+3».

Оценка экспрессии *AR*. Уровень экспрессии *AR* варьировал от 28,9 до 18115,38. Уровни 28,9–1770,44 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 1770,44–4113,61 – «+2», выше 4113,61 – «+3».

Оценка экспрессии *CLDN3*, *CLDN7*. Повышенная экспрессия генов *CLDN3*, *CLDN7* обуславливает наличие клаудиноподобного РМЖ. Уровень экспрессии *CLDN3* варьировал от 40,81 до 21225,17. Уровни 40,81–5104,86 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 5104,86–7700,96 – «+2», выше 7700,96 – «+3».

Уровень экспрессии *CLDN7* варьировал от 66,7 до 48720,61. Уровни 66,7–6543,89 соответствовали

оценке экспрессии «+1», уровни 6543,89–11029,96 – «+2», выше 11029,96 – «+3».

Оценка экспрессии *TOP2a*, *TUBBIII*. Результаты оценки экспрессии генов *TOP2a*, *TUBBIII*, отвечающих за чувствительность к химиотерапии антрациклинами и таксанами, обобщены ниже.

Уровень экспрессии *TOP2a* варьировал от 454,33 до 4080,08. Уровни 454,33–1851,11 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 1851,11–2292,96 – «+2», выше 2292,96 – «+3».

Уровень экспрессии *TUBBIII* варьировал от 25,71 до 3583,97. Уровни 25,71–1523,89 соответствовали оценке экспрессии «+1», уровни 523,89–811,03 – «+2», выше 811,03 – «+3».

По результатам сравнения было выявлено 29 случаев (29/84; 34,5 %) расхождения оценки подтипа опухоли. В 11 случаях (образцы №№ 2, 8, 14, 21, 24, 40, 41, 52, 58, 70, 77) расхождения относились к люминальным А и В подтипам РМЖ, что может оказать влияние на выбор оптимальной лекарственной терапии, однако при любой тактике назначенное лечение будет соответствовать утвержденным клиническим рекомендациям [7]. В 18 случаях (образцы №№ 4, 9, 15, 16, 25, 34, 35, 37, 38, 45, 47, 53, 57, 65, 76, 78, 80, 83) расхождения относились к подтипам опухоли РМЖ, для которых рекомендуются принципиально различные схемы лекарственной терапии [7].

Таким образом, разработанная мультигенная сигнатура в рамках одного лабораторного исследования обеспечивает точное определение подтипа опухоли у пациенток с мРМЖ и выбор оптимальной тактики лекарственной терапии.

Обсуждение

Одним из актуальных вопросов современной онкологии является проблема прогнозирования течения и исхода злокачественных новообразований с целью предсказания развития прогрессирования заболевания и проведения коррекции противоопухолевой терапии. Важным направлением в исследованиях является поиск новых, более точных и достоверных способов прогноза, основанных на оценке не единичного фактора прогноза, а совокупности нескольких различных клинических, биологических, морфологических, иммунологических и других факторов и определении прогностической значимости каждого из них [5, 9–12].

Экспрессия гена – технический термин, обозначающий активность гена. Активность оценивается с помощью подсчета молекул мРНК в определенном типе клеток или ткани. Экспрессия всех генов в конкретном образце называется генетическим профилем (генной сигнатурой, генетическим портретом), большинство опухолей демонстрируют определенные профили экспрессии, связанные со специфическими биологическими свойствами [13, 14].

Молекулярная и иммуногистохимическая классификации совпадают лишь частично. Методики, позволяющие более точно определять принадлежность опухоли к тому или иному молекулярному подтипу, постоянно совершенствуются как для фундаментальных исследований, так и для рутинных клинических потребностей.

Выделение молекулярных подтипов прежде всего имеет клиническое значение. Классификация используется как для формирования прогноза у каждого конкретного пациента, так и для выбора адъювантной терапии или метода лечения диссеминированной болезни.

G. Viale и соавт. оценили корреляцию между результатами определения мРНК ЭР, ПР, HER2 с помощью методики TargetPrint, результатами стандартного ИГХ-исследования и флуоресцентной гибридизации *in situ* у 800 пациентов, принявших участие в исследовании MINDACT [15]. В исследование были включены пациенты со стадией T1–2 или резектабельной стадией T3, количеством пораженных лимфатических узлов от 0 до 3. Для ЭР частота совпадения положительных результатов, полученных с помощью теста TargetPrint и при стандартной оценке, составила 98 %, частота совпадения отрицательных результатов – 96 %. При оценке ПР частота совпадения положительных результатов составила 83 %, отрицательных результатов – 92 %. При оценке HER2 частота совпадения положительных результатов составила 75 %, отрицательных результатов – 99 %. Частота несовпадения результатов составила 6,7 % для ЭР, 12,9 % для ПР, 4,3 % для HER2. Результаты оценки с помощью микрочипа TargetPrint в значительной степени совпадают с результатами стандартного ИГХ-исследования и флуоресцентной гибридизации *in situ* в исследовании MINDACT. Следовательно, методика TargetPrint является надежным методом анализа экспрессии данного рецептора и может повышать надежность результатов определения экспрессии ЭР, ПР, HER2 [15].

В рамках определения подтипов РМЖ с помощью ИГХ-методов наиболее остро стоит вопрос о базальноподобном РМЖ. Несмотря на то, что ТНРМЖ характеризуется отсутствием экспрессии ЭР, ПР, HER2, консенсус по вопросу об использовании суррогатных ИГХ-маркеров для диагностики базальноподобного рака не достигнут. ТНРМЖ и базальноподобный РМЖ характеризуются неблагоприятным прогнозом, и выбор вариантов лечения для них невелик. Различные ИГХ-маркеры использовались для определения базального фенотипа: отсутствие экспрессии ЭР, ПР, HER2, экспрессия 1 или более базальных цитокератинов (СК5/6, СК14, СК17); для ТНРМЖ – экспрессия СК5/6 и/или EGFR [16–18]. Сравнительных исследований базальноподобного подтипа на основании генетического профиля экспрессии и ТНРМЖ, подтвержден-

ного ИГХ-методами, недостаточно. Базальноподобный подтип встречается в 15–20 % случаев во всех исследованиях. Таким образом, относительно редкая частота затрудняет достижение консенсуса. F.M. Blows и соавт. провели метаанализ более чем 10 000 случаев РМЖ и продемонстрировали наибольшую эффективность использования 5 маркеров для определения молекулярных подтипов РМЖ, включая базальноподобный [19]. В ряде исследований продемонстрирован более неблагоприятный прогноз при базальноподобном подтипе, чем при ТНРМЖ [16, 20, 21].

Тактика терапии при ТНРМЖ долгое время оставалась неопределенной, однако результаты недавнего метаанализа подтверждают эффективность платиносодержащей терапии по сравнению со схемами без препаратов платины по показателям частоты полной патологической ремиссии (pCR), объективного общего ответа, выживаемости без прогрессирования, безрецидивной и общей выживаемости у пациенток с ТНРМЖ без мутации *BRCA*, что подтверждает важность профилирования опухоли для индивидуализации лечения [22]. В исследовании, выполняемом с использованием сигнатуры PAM50, было показано преимущество карбоплатина против доцетаксела по параметру объективного общего ответа при базальноподобном ТНРМЖ с герминальной мутацией *BRCA1*, при этом доцетаксел показал более высокую эффективность в подгруппе пациенток с небазальноподобным ТНРМЖ [22].

Результаты недавних клинических исследований позволяют индивидуализировать назначение терапии при выявлении мутаций генов *BRCA1/2*. В исследовании III фазы OlympiA с включением 1836 больных с ранним РМЖ, выявленными патогенными мутациями генов *BRCA1/2* и высоким риском рецидива на промежуточном анализе после 2,5 года наблюдения было показано, что при терапии олапарибом в дозе 300 мг 2 раза в день в течение 1 года после полностью завершеного локального и системного лечения (неоадъювантной и/или адъювантной химиотерапии) 3-летняя выживаемость без инвазивных заболеваний составила 85,9 % в группе олапариба и 77,1 % в группе плацебо (разница 8,8 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 4,5–13,0; отношение рисков (ОР) для инвазивного заболевания или смерти 0,58; 99,5 % ДИ 0,41–0,82; $p < 0,001$). Трехлетняя выживаемость без отдаленного заболевания составила 87,5 % в группе олапариба и 80,4 % в группе плацебо (разница 7,1 %; 95 % ДИ 3,0–11,1; ОР для отдаленного заболевания или смерти 0,57; 99,5 % ДИ 0,39–0,83; $p < 0,001$). Профиль безопасности олапариба соответствовал ранее полученным данным [23]. Кроме того, показана эффективность олапариба при наличии мутаций *gPALB2* [24]. В исследовании EMBRACA талазопариб оказался более эффективным, чем терапия по выбору врача, у пациентов

с мРМЖ и мутацией гена *BRCA*. Выживаемость без прогрессирования составила 8,6 и 5,6 мес в группах талазопахибы и химиотерапии соответственно (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,41–0,71; $p < 0,0001$) [8, 25].

Исследование II фазы TBCRC 048 показало эффективность терапии олапарибом при герминальной мутации *PALB2* и соматической мутации *BRCA1/2* [24]. В настоящее время популяция пациентов, которые могут получить пользу от PARPi, выходит за рамки носителей мутации *gBRCA1/2* и включает пациентов с мутациями *gPALB2* и *sBRCA1/2*.

По данным метаанализа, проведенного в 2018 г., высокая экспрессия *EGFR* обнаруживается у 27 % пациентов с ранним РМЖ. У больных ТНРМЖ с гиперэкспрессией *EGFR* показатели безрецидивной и общей выживаемости были существенно ниже в сравнении с ТНРМЖ без гиперэкспрессии *EGFR* [26].

В течение последних лет проводятся исследования по изучению анти-EGFR-препаратов при РМЖ, в частности ингибиторов тирозинкиназы, однако препараты, одобренные для применения в рутинной клинической практике, отсутствуют [27].

Высокая экспрессия гена *CD274*, отвечающего за синтез PD-L1, обуславливает необходимость назначения атезолизумаба (препарата анти-PD-L1-моноклональных антител) [7].

Недавние результаты исследования KEYNOTE-355 продемонстрировали эффективность комбинации химиотерапии с препаратом анти-PD-L1-моноклональных антител пембролизумабом у пациентов с распространенным ТНРМЖ с PD-L1-положительным статусом (combined positive score (CPS) >10), определенным с помощью теста DACO 22C3 [28].

Согласно рекомендациям NCCN 2022 [29] и ASCO/CAP 2020 [30], пациентки с низким уровнем экспрессии ЭР (1–10 %) могут получить эффект от эндокринной терапии, однако биологическое поведение некоторых карцином с низкой экспрессией ЭР более схоже с таковым ЭР– карцином, поэтому этот результат в настоящее время следует считать сомнительным, течение заболевания более близко к таковому при ЭР–РМЖ, что должно учитываться при выборе лечебной стратегии.

В исследовании B.S. Sheffield и соавт. [31] в группе ЭР (1–10 %), по результатам PAM50, люминальный HER2– рак составляет только 10 %, базальный и HER2+ подтипы – 90 %. Эти результаты существенно не отличаются от доли люминальных подтипов, выявленных в когорте ИГХ ЭР– опухолей молочной железы (5 % люминальных, 95 % нелюминальных). Показатели безрецидивной и общей выживаемости были одинаковыми в обеих группах ($p = 0,4$ и $0,5$ соответственно), несмотря на адъювантную гормональную терапию, назначенную в большинстве (59 %) слабopоложительных случаев ЭР. В ретроспективном исследовании

М. Yi и соавт. [32] на основании анализа данных 9369 больных РМЖ также были получены результаты, свидетельствующие о неэффективности гормонотерапии как у пациенток с низкой экспрессией ЭР, так и у пациенток с ЭР– статусом.

При РМЖ примерно 70 % опухолей экспрессируют ЭР, что обуславливает их чувствительность к гормональному воздействию. Гормонотерапия – важный метод лечения как резектабельного, так и диссеминированного РМЖ. Существует ряд механизмов развития резистентности к гормонотерапии. Актуальные исследования свидетельствуют о том, что ключевую роль в развитии резистентности играет мутация гена ЭР *ESR1*. Большинство мутаций этого гена (80 %) располагаются в зоне лигандсвязывающего домена, включающего кодоны 534–538: D538G, Y537N/C/S, E380Q [33, 34]. Данные мутации являются приобретенными, практически полностью отсутствуют при первичном РМЖ (<2 % случаев) и возникают в метастатических опухолях у 25–30 % пациентов на фоне терапии ингибиторами ароматазы. На первый взгляд, данная мутация может быть маркером резистентности к ингибиторам ароматазы. Однако результаты исследований свидетельствуют о том, что выявление мутации *ESR1* является независимым фактором неблагоприятного прогноза в отношении как безрецидивной, так и общей выживаемости.

Итак, резистентность к гормонотерапии остается серьезной клинической проблемой. Она развивается примерно у 20 % пациентов с ранними стадиями РМЖ, что приводит к прогрессированию заболевания уже на фоне адъювантной гормонотерапии или после ее завершения.

Масштабные генетические исследования, такие как «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas), способствовали обновлению представлений о генетической основе РМЖ [35].

Несмотря на ключевую роль ЭР в развитии люминального РМЖ, мутации гена *ESR1* возникают только лишь в 0,5 % случаев, амплификации гена *ESR1* встречаются в 2,6 % случаев. Методом цифровой полимеразной цепной реакции при исследовании 270 случаев раннего РМЖ Т. Takeshita и соавт. установили, что частота мутации *ESR1* составляет 2,5 % [36]. Р. Wang и соавт. заявили о более высокой частоте – 7 % [37].

Р. Jeselsohn и соавт. сравнили частоту мутаций при мРМЖ и ЭР+ раннем РМЖ. Частота мутаций всех исследованных генов при мРМЖ и раннем РМЖ была одинаковой, за исключением гена *ESR1*. Это позволяет предположить, что данная мутация играет важную роль в развитии метастатической болезни [33].

Оценка мутации *PIK3CA* позволяет индивидуализировать тактику лечения пациенток с РМЖ. Результаты III фазы рандомизированного исследования SOLAR-1 продемонстрировали преимущество комбинации

алпелисиба с фулвестрантом по сравнению с монотерапией фулвестрантом у пациентов с распространенным РМЖ HR+/HER2– с наличием мутации *PIK3CA* в опухоли, выразившееся в увеличении медианы выживаемости без прогрессирования (11,0 мес против 5,7 мес, $p < 0,001$), увеличении частоты объективных ответов (26,6 % против 12,8 %), в том числе и у пациентов с измеряемыми очагами (35,7 % против 16,2 %). Комбинация алпелисиба с фулвестрантом показала значимую эффективность по сравнению с одним фулвестрантом в 1–2-й линии терапии, в том числе у пациенток, получавших лечение CDK4/6-ингибиторами [38].

HER2+ РМЖ характеризуется экспрессией при ИГХ-исследовании либо амплификацией при гибридизации *in situ*. Гиперэкспрессия HER2 – показание к применению анти-HER2-терапии.

Регистрация и внедрение в клиническую практику препаратов из группы конъюгатов моноклональных антител (antibody-drug conjugates, ADC), демонстрирующих эффективность при низком уровне экспрессии HER2, обуславливают важность точного определения HER2-статуса опухоли. В исследовании DESTINY-Breast04 [39] трастузумаб дерукстекан (ADC-препарат) продемонстрировал снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 50 % (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,40–0,63; $p < 0,0001$) у пациентов с HER2-слабоположительным мРМЖ как с положительным, так и с отрицательным статусом гормональных рецепторов. В группе трастузумаб дерукстекана медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,9 мес по сравнению с 5,1 мес в группе химиотерапии. При применении трастузумаба дерукстекана, по сравнению с химиотерапией, наблюдалось статистически значимое уменьшение риска смерти (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,49–0,84; $p = 0,001$), при этом медиана общей выживаемости составила 23,4 и 16,8 мес соответственно.

Сведения об индивидуальном профиле опухоли расширяют представления о гетерогенности опухолевого процесса, позволяют проводить сбор данных предиктивной и прогностической значимости отдельных биомаркеров и формировать базу для развития персонализированного подхода терапии РМЖ.

Представляются целесообразными продолжение исследований разработанных прогностических шкал и накопление данных рутинной клинической практики о группах риска больных РМЖ, выборе терапии и оценке ее эффективности.

Заключение

Изучение данных литературы и выполненные работы по оценке клинической значимости маркеров прогностических шкал позволили разработать 100-генную сигнатуру, включающую молекулярные подтипы РМЖ (люминальный А, люминальный В, базальный,

клаудиноподобный) и лечебно-ориентированные кластеры. Мультигенная сигнатура состоит из пролиферативно-референсной части (58 генов), лечебно-ориентированной части (37 генов) и референса (5 генов).

В рамках исследования сравнивали молекулярный подтип опухоли, определенный с помощью разработанной мультигенной сигнатуры, и результаты, полученные при проведении ИГХ-исследования. Молекулярно-генетический анализ с использованием технологии nCounter 84 образцов опухоли пациенток пре- и постменопаузального возраста с мРМЖ, в рамках которого была проведена оценка экспрессии 28 генов с высокой предиктивной значимостью (*ESR1*, *PGR*, *PIK3CA*, *BCAR4*, *BCAS2*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *FOXAI*, *ERBB2*, *EGFR*, *CDH3*, *FOXC1*, *KRT14*, *KRT5*, *CD274*, *CDK4*, *CDK6*, *P53*, *PTEN*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *CLDN3*, *CLDN7*, *AR*, *TOP2a*, *TUBBIII*), выявил 29 случаев (29/84; 34,5 %) расхождения оценки подтипа опухоли в сравнении с результатами ИГХ-исследования, из них в 18 случаях (18/84; 21 %) расхождения относились к подтипам опухоли РМЖ, для которых рекомендуются принципиально различные схемы химиотерапии.

Изучение образцов опухолевой ткани с использованием технологии nCounter позволило описать для каждого из выбранных 28 генов уровни экспрессии, соответствующие оценкам «+1», «+2» и «+3». Исследуемый перечень генов включал:

- 7 генов, рекомендуемых для исследования клиническими рекомендациями Минздрава России (*ESR1*, *PGR*, *PIK3CA*, *ERB2*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CD274*) [7];
- гены *BCAR4*, *BCAS2*, *CCND1*, *CCND2*, *CCND3*, *FOXAI*, связанные с гормоночувствительностью и гормонорезистентностью опухоли;
- гены *EGFR*, *CDH3*, *FOXC1*, *KRT14*, *KRT5*, повышенная экспрессия которых является маркером базального РМЖ;
- гены *CDK4*, *CDK6* (иммуномодуляторный РМЖ);
- гены *P53*, *PTEN*, *CHEK2*, связанные с развитием наследственной формы РМЖ;
- ген *AR*;
- гены *CLDN3*, *CLDN7* (клаудиноподобный РМЖ);
- гены *TOP2a*, *TUBBIII*, отвечающие за чувствительность опухоли к химиотерапии антрациклинами и таксанами.

Кроме того, выполненные работы позволили установить для генов *ESR1* и *ERBB2* диапазоны уровней экспрессии, соответствующие ложноположительным и ложноотрицательным результатам ИГХ-исследования статуса опухоли в отношении ЭР и HER2-рецепторов, что позволяет обеспечить выбор оптимальной тактики лечения.

В настоящем исследовании была показана сопоставимость результатов определения экспрессии генов с использованием технологии nCounter с данными

генетического исследования на мутации соответствующего гена. Так, в образцах опухолевой ткани с высокой экспрессией генов *PIK3CA* и *BRCA1* генетические анализы с использованием методов полимеразной цепной реакции в реальном времени и секвенирования нового поколения подтвердили наличие соответствующих мутаций. В образцах с высокой экспрессией гена *CD274* ИГХ-анализ подтвердил PD-L1+ статус опухоли. Полученные результаты согласуются с данными других работ, в которых также была продемонстрирована сопоставимость результатов технологии nCounter с данными количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, ИГХ-исследования и флуоресцентной гибридизации *in situ* [8].

Изучение индивидуальных молекулярно-генетических профилей опухолевых образцов, имеющих одинаковый суррогатный подтип по данным ИГХ-анализа (HER2–, ЭР+ статус и HER2– и ЭР– статус), выявило случаи клинически значимых различий характеристик опухоли, несмотря на сходный результат оценки на основании ИГХ-анализа. В опухолевых образцах с HER2–,

ЭР+ статусом индивидуальные характеристики опухоли включали более высокую экспрессию *ESR1* и маркеров неблагоприятного прогноза (*PIK3CA*, *P53*, *CCND1*, *BCAS2*, *FOXA1*), а в образцах с HER2– и ЭР– статусом – гиперэкспрессию генов *KRT5* и *CDH3*, являющихся маркером базального РМЖ; гиперэкспрессию генов *EGFR* и *CD274*, требующих соответствующей лечебной тактики с назначением анти-EGFR-препаратов и анти-PD-L1-моноклональных антител; повышенную экспрессию маркеров базального РМЖ (*CDH3*, *FOXC1*, *KRT14*) и клаудиноподобного РМЖ (*CLDN3*, *CLDN7*), обуславливающих более агрессивное течение РМЖ; повышенную экспрессию генов *TOP2α* и *TUBBIII*, которые могут служить маркерами чувствительности к антрациклиновым антибиотикам и таксанам.

Таким образом, молекулярно-генетическое профилирование опухоли с использованием разработанной мультигенной сигнатуры является точным методом определения подтипа опухоли у пациенток с РМЖ, что определяет возможность индивидуализации тактики лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van de Vijver M.J. Molecular tests as prognostic factors in breast cancer. *Virchows Arch* 2014;464(3):283–91. DOI: 10.1007/s00428-014-1539-0
2. Wilson F.R., Coombes M.E., Wylie Q. et al. Herceptin® (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: protocol for a systematic review and cumulative network meta-analysis. *Syst Rev* 2017;1(6):196. DOI: 10.1186/s13643-017-0588-2
3. Brandão M., Pondé N., Piccart-Gebhart M. Mammprint™: a comprehensive review. *Future Oncol* 2019;2(15):207–24. DOI: 10.2217/fon-2018-0221
4. Wang Y., Klijn J.G.M., Zhang Y. et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005;9460(365):671–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17947-1
5. Sotiriou C., Neo S.-Y., McShane L.M. et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;18(100):10393–8. DOI: 10.1073/pnas.1732912100
6. Paik S., Shak S., Tang G. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;27(351):2817–26. DOI: 10.1056/NEJMoa041588
7. Рак молочной железы: клинические рекомендации. М.: Минздрав России, 2021. Доступно по: https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=379_4.
8. Breast cancer: clinical recommendations. Moscow: Ministry of Health of Russia; 2021. Available at: https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=379_4. (In Russ.)
9. Hurvitz S.A., Gonçalves A., Rugo H.S. Talazoparib in patients with a germline *BRCA*-mutated advanced breast cancer: detailed safety analyses from the phase III EMBRACA Trial. *Oncologist* 2020;25(3):439–50. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0493
10. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В. и др. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen 2015, адаптированные экспертами Российского общества онкомаммологов. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2015;11(3):43–60.
11. Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V. et al. General recommendations for the treatment of early breast cancer St. Gallen 2015, adapted by the experts of the Russian Society of Mammary Oncologists. *Opukholy zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2015;11(3):43–60. (In Russ.)
12. Perez E.A. Abstract S1-06: Stromal tumor-infiltrating lymphocytes (S-TILs): in the alliance N9831 trial S-TILs are associated with chemotherapy benefit but not associated with trastuzumab benefit. *Cancer Res* 2015;9(75 Suppl):S1-06-S1-06.
13. Sørlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(19):10869–74. DOI: 10.1073/pnas.191367098
14. Sparano J.A. TAILORx: trial assigning individualized options for treatment (Rx). *Clin Breast Cancer* 2006;4(7):347–50. DOI: 10.3816/CBC.2006.n.051
15. Bertucci F., Finetti P., Cervera N. Gene expression profiling and clinical outcome in breast cancer. *J Int Biology* 2006;4(10):429–43. DOI: 10.1089/omi.2006.10.429
16. Cowin P.A., Anglesio M., Etemadmoghadam D. Profiling the cancer genome. *Ann Rev Gen Hum Genet* 2010;11:133–59. DOI: 10.1146/annurev-genom-082509-141536
17. Viale G., Slaets L., Bogaerts J. et al. High concordance of protein (by IHC), gene (by FISH; HER2 only), and microarray readout (by TargetPrint) of ER, PgR, and HER2: results from the EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial. *Ann Oncol* 2014;4(25):816–23.
18. Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K. et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;16(10):5367–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0220
19. Cheang M.C.U., Chia S.K., Voduc D. Ki-67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(10):736–50. DOI: 10.1093/jnci/djp082
20. Livasy C.A., Karaca G., Nanda R. et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006;2(19):264–71. DOI: 10.1038/modpathol.3800528

19. Blows F.M., Driver K.E., Schmidt M.K. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010;5(7):e1000279. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000279
20. Rakha E.A., Elsheikh S.E., Aleskandarany M.A. et al. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res* 2009;7(15):2302–10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2132
21. Cheang M.C.U., Chia S.K., Voduc D. Ki-67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(10):736–50. DOI: 10.1093/jnci/djp082
22. Lin C., Cui J., Peng Z. et al. Efficacy of platinum-based and non-platinum-based drugs on triple-negative breast cancer: meta-analysis. *Eur J Med Res* 2022;27(1):201. DOI: 10.1186/s40001-022-00839-0
23. Tutt A.N.J., Garber J.E., Kaufman B. et al. Adjuvant olaparib for patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384(25):2394–405. DOI: 10.1056/NEJMoa2105215
24. Tung N.M., Robson M.E., Venz S. et al. TBCRC 048: phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol* 2020;38(36):4274–82. DOI: 10.1200/JCO.20.02151
25. Litton J.K., Hurvitz S.A., Mina L.A. Talazoparib *versus* chemotherapy in patients with germline *BRCA1/2*-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* 2020;31(11):1526–35. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098
26. Gonzalez-Conchas G.A., Rodriguez-Romo L., Hernandez-Barajas D. et al. Epidermal growth factor receptor overexpression and outcomes in early breast cancer: A systematic review and a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2018;62:1–8. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.10.008
27. Iancu G., Serban D., Badiu C.D. et al. Tyrosine kinase inhibitors in breast cancer (review). *Exp Ther Med* 2022;23(2):114. DOI: 10.3892/etm.2021.11037
28. Cortés J., Cescon D.W., Rugo H.S. et al. Final results of KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstr. GS1-02.
29. Breast Cancer. Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(6):691–722. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0030
30. Allison K.H., Hammond M.E.H., Dowsett M. et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38(12):1346–66. DOI: 10.1200/JCO.19.02309
31. Sheffield B.S., Kos Z., Asleh-Aburaya K. et al. Molecular subtype profiling of invasive breast cancers weakly positive for estrogen receptor. *Breast Cancer Res Treat* 2016;155(3):483–90. DOI: 10.1007/s10549-016-3689-z
32. Yi M., Huo L., Koenig K.B. et al. Which threshold for ER positivity? A retrospective study based on 9639 patients. *Ann Oncol* 2014;25(5):1004–11. DOI: 10.1093/annonc/mdu053
33. Jeselsohn R., Yelensky R., Buchwalter G. et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor- α mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(20):1757–67. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2332
34. Jeselsohn R., Buchwalter G., De Angelis C. et al. *ESR1* mutations – a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;10(12):573–83. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.117
35. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;7418(490):61–70. DOI: 10.1038/nature11412
36. Takeshita T., Yamamoto Y., Yamamoto-Ibusuki M. et al. Droplet digital polymerase chain reaction assay for screening of *ESR1* mutations in 325 breast cancer specimens. *Transl Res* 2015;6(166):540–553.e2. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.09.003
37. Wang P., Bahreini A., Gyanchandani R. et al. Sensitive detection of mono- and polyclonal *ESR1* mutations in primary tumors, metastatic lesions, and cell-free DNA of breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2016;5(22):1130–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1534
38. André F., Ciruelos E., Rubovszky G. et al. Alpelisib for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(20):1929–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
39. Modi Sh., Jacot W., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387(1):9–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690

Благодарность. Авторы выражают благодарность за поддержку исследования профессору, директору ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Беляеву Алексею Михайловичу; к.м.н., главному врачу ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» Гамаюнову Сергею Викторовичу; д.м.н., главному врачу КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» Вихлянову Игорю Владиславовичу; к.м.н., главному врачу ОБУЗ ИО «Ивановский областной онкологический диспансер» Козлову Владимиру Александровичу; главному врачу ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер» Чистякову Валерию Михайловичу; главному врачу ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» Хурцеву Константину Владимировичу.

Acknowledgements. We thank Professor A.M. Belyaev, director of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; S.V. Gamayunov, PhD, MD, chief doctor of Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary; I.V. Vikhlyanov, PhD, MD, DSc, chief doctor of Altai Regional Clinical Oncological Dispensary; V.A. Kozlov, PhD, MD, chief doctor of Ivanovo Regional Oncological Dispensary; V.M. Chistyakov, chief doctor of Pyatigorsk Interdistrict Oncological Dispensary; K.V. Khurtsev, chief doctor of Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary.

Вклад авторов

Р.М. Палтуев: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи; А.С. Артемьева, С.Ю. Бахарев, О.И. Севрюкова, М.М. Урезкова: проведение иммуногистохимических исследований; С.Н. Алексахина, Е.Н. Имянитов, Н.М. Муджири: проведение молекулярно-генетических исследований; А.Г. Кудайбергенова: проведение иммуногистохимических исследований, сбор и анализ данных; Э.А. Байчоров, А.А. Божок, В.А. Васин, В.И. Владимиров, О.А. Волынщикова, А.Ю. Воронцов, Е.А. Гайсина, А.А. Гофман, В.В. Клименко, А.В. Комяхов, М.М. Константинова, М.В. Копп, И.А. Лалак, Д.Л. Матевосян, О.В. Полтарева, В.Ф. Семиглазов, Т.Ю. Семиглазова, Л.А. Чурилова: сбор и анализ данных.

Authors' contributions

R.M. Paltuev: developing the study design, collecting and analyzing the data, writing the article;
A.S. Artemyeva, S.Yu. Bakharev, O.I. Sevryukova, M.M. Urezkova: performing immunohistochemical examinations;
S.N. Aleksakhina, E.N. Imyaninov, N.M. Mudzhiri: performing molecular testing;
A.G. Kudaybergenova: performing immunohistochemical examinations, collecting and analyzing the data;
E.A. Baychorov, A.A. Bozhok, V.A. Vasin, V.I. Vladimirov, O.A. Volynshchikova, A.Yu. Vorontsov, E.A. Gaysina, A.A. Gofman, V.V. Klimenko, A.V. Komyakhov, M.M. Konstantinova, M.V. Kopp, I.A. Lalak, D.L. Matevosyan, O.V. Poltareva, V.F. Semiglazov, T.Yu. Semiglazova, L.A. Churilova: collecting and analyzing the data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>
С.Н. Алексахина / S.N. Aleksakhina: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>
А.С. Артемьева / A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>
Э.А. Байчоров / E.A. Baichorov: <https://orcid.org/0000-0002-6292-1775>
О.А. Воляшчикова / O.A. Volynshchikova: <https://orcid.org/0009-0001-9454-1320>
Е.Н. Имянитов / E.N. Imyaninov: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>
В.В. Клименко / V.V. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0003-1079-4492>
А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <https://orcid.org/0000-0002-6598-1669>
М.В. Копп / M.V. Kopp: <https://orcid.org/0000-0002-2783-9493>
А.Г. Кудайбергенава / A.G. Kudaybergenova: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>
Н.М. Муджири / N.M. Mudzhiri: <https://orcid.org/0000-0002-3835-6622>
В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>
М.М. Урезкова / M.M. Urezkova: <https://orcid.org/0000-0002-4242-2629>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Novartis provided a grant for the study. Pfizer provided an independent grant for the study.

Финансирование. Компания «Новартис» предоставила грант на проведение исследования. Компания «Пфайзер» предоставила независимый грант на проведение исследования.

Funding. Novartis provided a grant for the study. Pfizer provided an independent grant for the study.

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 использование своих персональных данных.

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 an informed consent to the use of their personal data.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-82-89



Анализ заболеваемости раком молочной железы в Красноярском крае

Р.А. Зуков^{1,2}, И.П. Сафонцев^{1,2}, А.В. Зюзюкина^{1,2}, К.Д. Пермякова^{1,2}, Т.Н. Замай^{1,3}, А.С. Кичкайло^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

³Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 660036 Красноярск, ул. Академгородок, 50

Контакты: Руслан Александрович Зуков zukov_rus@mail.ru

Цель исследования – провести анализ заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) в Красноярском крае за 2012–2021 гг. и рассчитать среднесрочный прогноз показателей до 2030 г.

Материалы и методы. Анализ заболеваемости РМЖ в Красноярском крае был выполнен с использованием программы Microsoft Office Excel 2021. Производился подсчет «грубых» показателей онкологической заболеваемости РМЖ, рассчитанных на 100 тыс. населения соответствующего пола и возраста. Прогнозирование уровня заболеваемости РМЖ проведено среди жителей г. Красноярска и населения Красноярского края (исключая г. Красноярск), по следующей формуле: $y = b + ax$, где y – прогнозируемое значение заболеваемости раком легкого, x – порядковый номер года наблюдения, начиная с первой точки отсчета (2012), b – константа, a – коэффициент, отражающий среднее изменение y при увеличении x на 1 единицу; также были определены коэффициенты аппроксимации R^2 .

Результаты и выводы. Заболеваемость РМЖ за исследуемый период возросла и в районах Красноярского края, и в г. Красноярске на 21,36 и 19,05 % соответственно. Повозрастной анализ заболеваемости РМЖ женского населения показал, что для заболеваемости в г. Красноярске в возрастной группе 20–24 лет был характерен максимальный прирост, максимальная убыль заболеваемости наблюдалась в возрастной группе 25–29 лет. В районах Красноярского края максимальный прирост данного показателя отмечается в возрастной группе 40–44 лет, а максимальная убыль – в группе 30–34 лет. Доля ранней выявляемости РМЖ у трудоспособного населения выше в районах Красноярского края и составляет 4,7 % за 10-летний период. Доля ранней выявляемости у женщин нетрудоспособного возраста выше в г. Красноярске, но наблюдается убыль на 0,97 %. По прогностическим оценкам, к 2030 г. заболеваемость РМЖ вырастет в 1,2 раза и в районах Красноярского края, и в г. Красноярске. Наибольший прирост заболеваемости РМЖ прогнозируется у женского населения г. Красноярска – в 1,24 раза по сравнению с 2021 г. и на 47,8 % по сравнению с 2012 г. Для преодоления роста заболеваемости необходимо внедрение новых технологий и методов ранней диагностики и контроля эффективности противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, заболеваемость, смертность

Для цитирования: Зуков Р.А., Сафонцев И.П., Зюзюкина А.В. и др. Анализ заболеваемости раком молочной железы в Красноярском крае. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):82–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-82-89

Analysis of the incidence of breast cancer in the Krasnoyarsk Territory

R.A. Zukov^{1,2}, I.P. Safontsev^{1,2}, A.V. Zyuzukina^{1,2}, K.D. Permyakova^{1,2}, T.N. Zamay^{1,3}, A.S. Kichkaylo^{1,3}

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenyetsky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

²Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center named after A.I. Kryzhanovskiy; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

³Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 50 Akademgorodok St., Krasnoyarsk 660036, Russia

Contacts: Ruslan Aleksandrovich Zukov zukov_rus@mail.ru

Aim. To conduct an analysis of the incidence of breast cancer in the Krasnoyarsk Territory for 2012–2021 and calculate the medium-term forecast of indicators until 2030.

Materials and methods. An analysis of the incidence of breast cancer in the Krasnoyarsk Territory was performed using the Microsoft Office Excel 2021 program. A calculation was made of "rough" indicators of oncological incidence of breast cancer, calculated per 100,000 population of the corresponding sex and age. Forecasting the incidence of breast cancer was carried out among the population of residents of Krasnoyarsk and the Krasnoyarsk Territory (excluding the city of Krasnoyarsk), of the following type: $y = b + ax$, where y is the predicted incidence of lung cancer; x is the serial number of the year of observation, starting from the initial reference point (2012); b is a constant; a is a coefficient reflecting the average change in y with an increase in x by one unit; and the approximation coefficients R^2 were also determined.

Results and conclusion. The incidence of breast cancer during the study period increased both in the regions of the Krasnoyarsk Territory and in the city of Krasnoyarsk by 21.36 % and 19.05 %, respectively. Age-specific analysis of the incidence of breast cancer in the female population showed that the incidence in Krasnoyarsk in the age group of 20–24 years showed the maximum increase, the maximum decrease in incidence was observed in the age group of 25–29 years. In the regions of the Krasnoyarsk Territory, the maximum increase in this indicator is observed in the age group of 40–44 years, and the maximum decrease in the age group of 30–34 years. The share of early detection among the working-age population is higher in the regions of the Krasnoyarsk Territory and amounts to 4.7 % over a 10-year period. The share of early detection among the working-age population is higher in the regions of the Krasnoyarsk Territory and amounts to 4.7 % over a 10-year period. The proportion of early detection among women of the disabled population is higher in Krasnoyarsk, but there is a decrease of 0.97 %. According to prognostic estimates, by 2030 the incidence of breast cancer will increase by 1.2 times in the regions of the Krasnoyarsk Territory and in the city of Krasnoyarsk. The largest increase in the incidence is predicted in the female population of the city of Krasnoyarsk – by 1.24 times compared to 2021 and by 47.8 % compared to 2012. To overcome the growth, it is necessary to introduce new technologies and methods for early diagnosis and monitoring the effectiveness of anticancer therapy.

Keywords: breast cancer, morbidity, mortality

For citation: Zukov R. A., Safontsev I. P., Zyuzukina A. V. et al. Analysis of the incidence of breast cancer in the Krasnoyarsk Territory. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(1):82–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-82-89

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются 2-й после болезней системы кровообращения причиной смертности населения во всем мире [1].

По данным базы Международного агентства по изучению рака (IARC) GLOBOCAN, ежегодно в мире выявляется около 18,1 млн новых случаев ЗНО, что составляет 49 574 случая рака в день, и умирает от ЗНО около 9,9 млн человек. Прогнозируется, что к 2030 г. число онкологических больных увеличится в 3 раза, а смертность возрастет до 17 млн случаев [2, 3].

Согласно статистическим данным, также собранным в базе IARC GLOBOCAN, рак молочной железы (РМЖ) находится на 1-м месте по количеству новых случаев, и в 2020 г. заболеваемость этим ЗНО составила около 2,27 млн, или 11,72 %. При этом количество случаев со смертельным исходом – около 685 тыс. (6,93 %). Показатели заболеваемости РМЖ значительно варьируют в разных странах и регионах и могут различаться более чем в 20 раз. Наибольшая заболеваемость в мире наблюдается в Бельгии, в 2020 г. она составила 113,20 случая на 100 тыс. населения. Наименьший вклад в мировую заболеваемость вносит буддистское королевство Бутан, где заболеваемость составляет 5,0 на 100 тыс. населения [2, 3].

Заболеваемость РМЖ женского населения в России в 2021 г. составляет $50,42 \pm 0,20$ на 100 тыс. населения. С 2012 г. заболеваемость РМЖ увеличивается со сред-

негодовым темпом – 1,72 %, за 10 лет прирост составил около 19 % («грубые» показатели – 1,96 и 22 % соответственно) [4]. Смертность за 10 лет снизилась на 12,04 % со среднегодовым темпом – 1,29 % («грубые» показатели – 22,14 и –2,52 % соответственно) [4].

Среди 10 территорий Сибирского федерального округа Красноярский край в 2021 г. находился на 3-м месте по стандартизованному показателю заболеваемости РМЖ, уступая Томской (61,71 на 100 тыс. женского населения) и Иркутской (59,25 на 100 тыс. женского населения) областям, и на 11-м месте среди всех регионов РФ. В 2012 г. данный показатель был на 11,91 % ниже и составлял 49,99 на 100 тыс. населения. По смертности от ЗНО молочной железы в 2021 г. Красноярский край находился на 5-м месте [4, 5].

Цель исследования – провести анализ заболеваемости РМЖ в Красноярском крае за 2012–2021 гг. и рассчитать среднесрочный прогноз показателей до 2030 г.

Материалы и методы

Информационной основой настоящей работы явился онкологический регистр КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», который служит источником для формирования отчетных форм № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и № 35 «Сведения о больных со злокачественными

новообразованиями». Регистр сформирован на основе первичной медицинской документации («Медицинская карта амбулаторного больного» (форма № 025/У), «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования» (форма № 090/У), «Талон дополнений к контрольной карте диспансерного наблюдения больного злокачественным новообразованием» (форма № 030–6/ТД), «Медицинская карта стационарного больного» (форма № 003/У), «Выписка из медицинской карты стационарного больного злокачественным новообразованием» (форма № 027–1/У)). В качестве источника информации о численности и половозрастной структуре населения региона использовались данные территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Красноярскому краю.

Анализ заболеваемости РМЖ в Красноярском крае был выполнен с использованием программы Microsoft Office Excel 2021. Производился подсчет «грубых» показателей онкологической заболеваемости РМЖ, рассчитанных на 100 тыс. населения соответствующего пола и возраста. Для прогнозирования уровня заболеваемости РМЖ на 1-м этапе было проведено выравнивание полученных временных рядов методом скользящего среднего. На следующем этапе были построены линейные уравнения тренда, описывающие динамику показателя заболеваемости РМЖ среди населения жителей г. Красноярска и Красноярского края (исключая г. Красноярск), следующего вида:

$$y = b + ax,$$

где y – прогнозируемое значение заболеваемости раком легкого, x – порядковый номер года наблюдения,

начиная с начальной точки отсчета (2012), b – константа, a – коэффициент, отражающий среднее изменение y при увеличении x на 1 единицу. Также были определены коэффициенты аппроксимации R^2 [6].

Результаты

Заболеваемость населения Красноярского края ЗНО молочной железы в период с 2012 по 2021 г. имеет тенденцию к росту. В 2012 г. данный показатель в районах Красноярского края был равен 36,35 случая на 100 тыс. населения, а в г. Красноярске – 51,6 на 100 тыс. населения.

За анализируемый период показатель вырос на 19,05 % в г. Красноярске и на 21,36 % в районах Красноярского края, составив 61,44 и 44,30 случая на 100 тыс. населения соответственно (рис. 1).

Несмотря на то, что ЗНО молочной железы являются преимущественно «женскими», среди населения Красноярского края имеются случаи заболевания мужчин ЗНО данной локализации.

Анализ 10-летнего периода показал, что заболеваемость мужского населения в г. Красноярске в 2012 г. была равна 0,66 случая на 100 тыс. населения. На протяжении анализируемого периода заболеваемость имела 2 пика: в 2013 г. – 1,29 случая на 100 тыс. населения и в 2017 г. – 1,42 на 100 тыс. населения. К 2021 г. показатель принял значение 0,80 на 100 тыс. населения, прирост составил 21,21 %. В районах Красноярского края заболеваемость и в 2012, и в 2021 г. была равна 0,12 случая на 100 тыс. населения, при этом также наблюдались волнообразные изменения данного показателя с пиками в 2015 г. – 0,81 на 100 тыс. населения и в 2018 г. – 0,94 на 100 тыс. населения (рис. 2).

Основной вклад в общую заболеваемость ЗНО молочной железы вносит заболеваемость женского

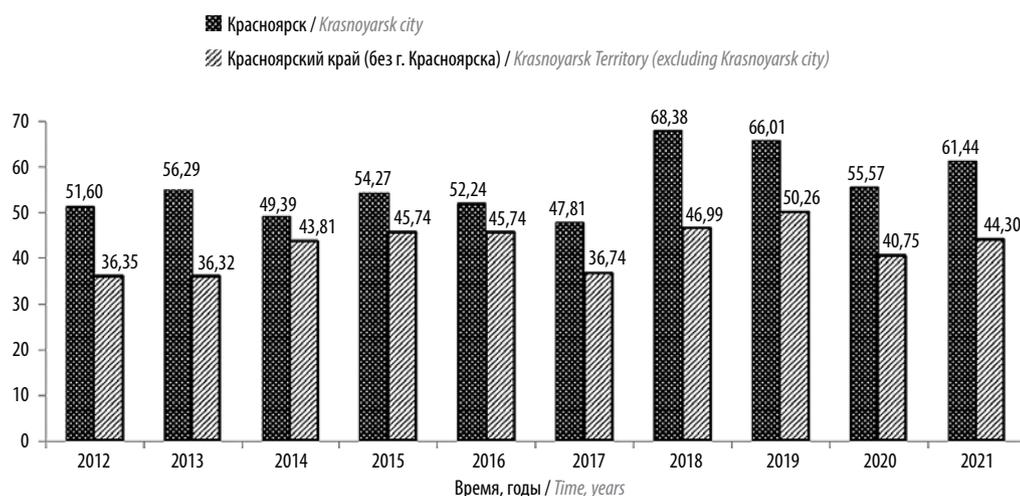


Рис. 1. Динамика заболеваемости раком молочной железы населения г. Красноярска и районов Красноярского края в 2012–2021 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 1. Dynamics of the incidence of breast cancer in the population of Krasnoyarsk city and regions of the Krasnoyarsk Territory in 2012–2021 (per 100,000 population)

населения. За весь анализируемый период данный показатель в районах Красноярского края был ниже, чем в г. Красноярске, в 2012 г. его значение составляло 68,96 случая на 100 тыс. населения; за 10-летний период показатель вырос на 22,31 %, составив в 2021 г. 84,35 случая на 100 тыс. населения (пик заболеваемости — 95,30 на 100 тыс. населения в 2019 г.).

В г. Красноярске за этот же период заболеваемость ЗНО молочной железы среди женского населения выросла на 19,09 % с 93,81 до 111,73 случая на 100 тыс. населения (пик заболеваемости — 124,81 на 100 тыс. населения в 2018 г.) (рис. 3).

При проведении анализа половозрастных показателей заболеваемости РМЖ было выявлено, что в струк-

туре женского населения пик заболеваемости приходится на возрастную группу 65–69 лет во все годы исследуемого периода, за исключением 2021 г. в районах Красноярского края и 2020 г. в г. Красноярске, где возраст максимального уровня заболеваемости составил 70 лет и более.

В структуре мужского населения возраст максимальной заболеваемости более высокий — 70 лет и старше, при этом имеются случаи выявления ЗНО данной локализации и в более молодом возрасте — в г. Красноярске в возрастной группе 25–29 лет, в районах Красноярского края в возрастной группе 35–39 лет.

В связи с тем, что заболеваемость ЗНО молочной железы в структуре женского населения наиболее

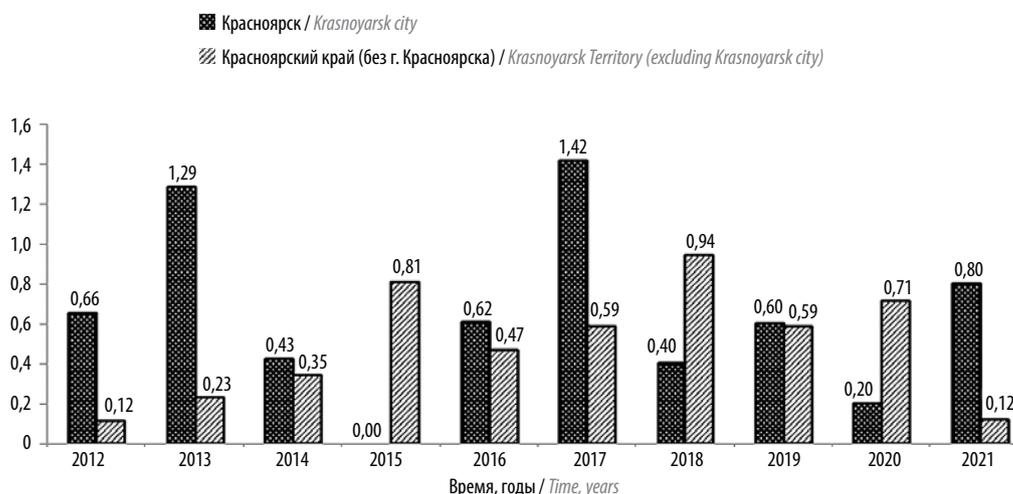


Рис. 2. Динамика заболеваемости раком молочной железы мужского населения г. Красноярска и районов Красноярского края в 2012–2021 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 2. Dynamics of the incidence of breast cancer in the male population of Krasnoyarsk city and regions of the Krasnoyarsk Territory in 2012–2021 (per 100,000 population)

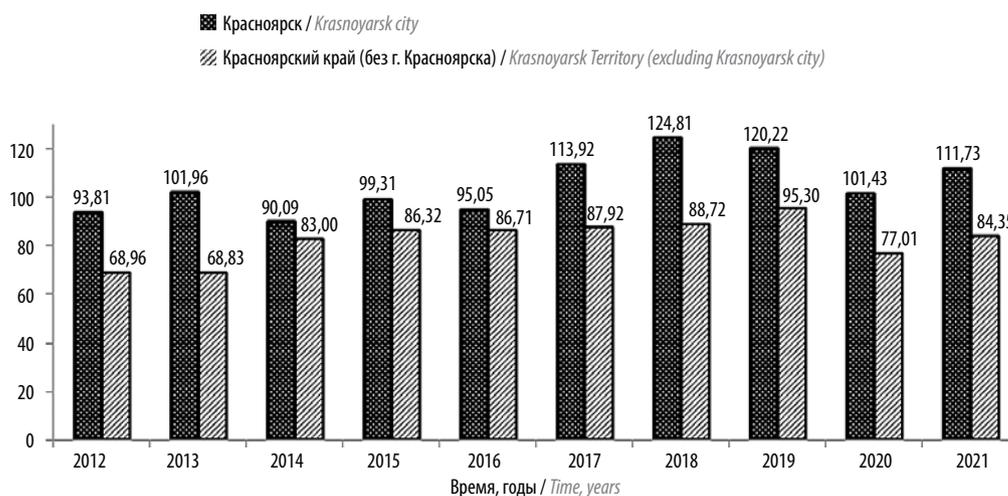


Рис. 3. Динамика заболеваемости раком молочной железы женского населения г. Красноярска и районов Красноярского края в 2012–2021 гг. (на 100 тыс. населения)

Fig. 3. Dynamics of the incidence of breast cancer in the female population of Krasnoyarsk city and regions of the Krasnoyarsk Territory in 2012–2021 (per 100,000 population)

распространена, целесообразно рассмотреть соотношение случаев по стадиям [7].

В районах Красноярского края доля ЗНО, выявленных на ранних стадиях (I–II стадия), выше, чем в г. Красноярске. При этом за 10-летний анализируемый период прирост выявляемости на ранних стадиях в районах Красноярского края составил 7,81 % (с 64,99 % в 2012 г. до 70,07 % в 2021 г.), а в г. Красноярске выявляемость снизилась на 3,98 % (в течение 10 лет доля раннего выявления находится на уровне 51–55 %) (рис. 4).

При анализе стадии раннего выявления в разрезе возрастных групп было выявлено, что в г. Красноярске доля женщин трудоспособного возраста с ЗНО молочной железы, выявленными на ранней стадии, го-

раздо ниже, чем в районах Красноярского края. При этом за 10 лет в г. Красноярске наблюдается снижение данного показателя на 12,36 % (с 39,80 % в 2012 г. до 34,88 % в 2021 г.), а в районах Красноярского края – прирост на 4,68 % (с 65,15 до 68,20 %) (рис. 5).

В группе нетрудоспособного возраста (55 лет и старше) доля женщин с ЗНО молочной железы, выявленными на ранней стадии, в г. Красноярске выше, чем в районах Красноярского края. Однако за 10-летний период произошло снижение доли данного показателя на 0,97 %. В районах Красноярского края доля исследуемого показателя показала прирост на 9,33 % и в 2021 г. составила 70,98 % (рис. 6).

Наибольшие различия в показателях наблюдаются в 2018 г., когда доля женского населения трудоспособного

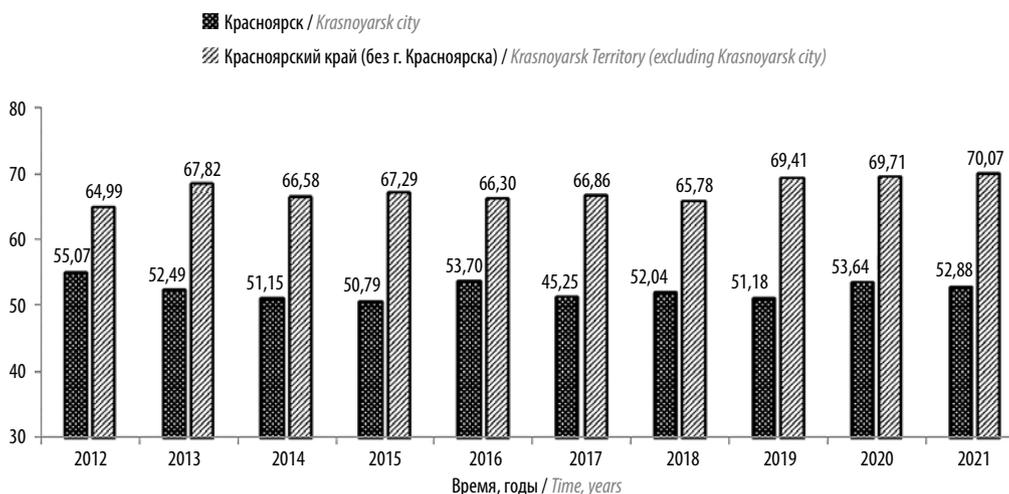


Рис. 4. Динамика доли раннего выявления злокачественных новообразований молочной железы в районах Красноярского края и г. Красноярске, %
Fig. 4. Dynamics of the proportion of early detection of malignant neoplasms of the breast in the regions of the Krasnoyarsk Territory and Krasnoyarsk city, %

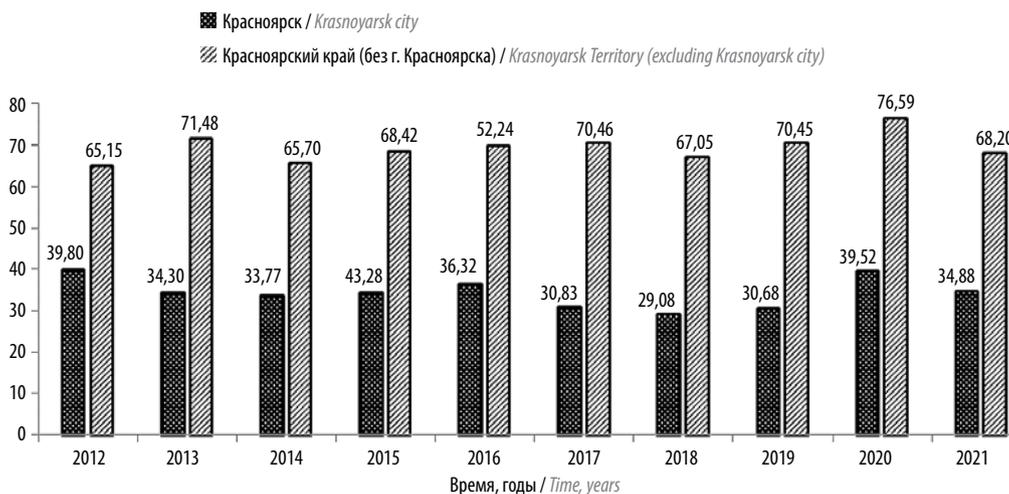


Рис. 5. Динамика доли раннего выявления злокачественных новообразований молочной железы у женщин трудоспособного возраста (18–54 года) в районах Красноярского края и г. Красноярске, %
Fig. 5. Dynamics of the proportion of early detection of malignant neoplasms of the breast in women of working age (18–54 years old) in the regions of the Krasnoyarsk Territory and Krasnoyarsk city, %

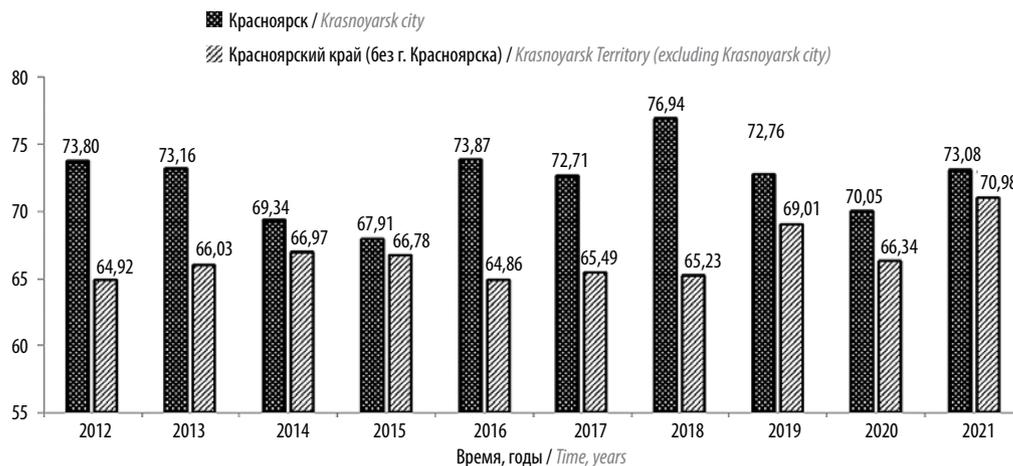


Рис. 6. Динамика доли раннего выявления злокачественных новообразований молочной железы у женщин нетрудоспособного возраста (55 лет и старше) в районах Красноярского края и г. Красноярска, %

Fig. 6. Dynamics of the proportion of early detection of malignant neoplasms of the breast in women older than working age (55 years old and older) in the regions of the Krasnoyarsk Territory and Krasnoyarsk city, %

возраста с выявленными на ранних стадиях ЗНО молочной железы в районах Красноярского края в 2,3 раза выше, чем в г. Красноярске, а в группе женского населения нетрудоспособного возраста данный показатель в 1,18 раза выше в г. Красноярске, чем в районах Красноярского края.

Для получения оценок прогноза заболеваемости до 2030 г. рассмотрена динамика уровней заболеваемости РМЖ в г. Красноярске и районах Красноярского края за 10-летний период, а также проведено выравнивание временных рядов методом скользящего среднего [6]. В результате были получены следующие линейные уравнения тренда.

Уравнение, описывающее динамику заболеваемости РМЖ в районах Красноярского края, имеет вид:

$$y = 0,752x + 38,714.$$

При этом коэффициент аппроксимации $R^2 = 0,62$ показывает, что данное уравнение на 62,45 % описывает изменение исходных данных. Прогностический уровень заболеваемости, рассчитанный на основании данного уравнения, на 2030 г. может составить 53,00 случая на 100 тыс. населения, прирост составит 19,64 % по сравнению с 2021 г.

Уравнение, описывающее динамику заболеваемости РМЖ в г. Красноярске, имеет вид:

$$y = 1,2557x + 49,42.$$

Коэффициент аппроксимации R^2 в этом случае равен 0,71. Согласно данному уравнению, заболеваемость РМЖ в г. Красноярске к 2030 г. составит 73,27 случая на 100 тыс. населения с вероятностью 70,52 %. При этом уровень заболеваемости возрастет на 19,32 % по сравнению с 2021 г.

В части описания заболеваемости женского населения ЗНО молочной железы было составлено уравнение $y = 1,5442x + 74,493$, которое описывает тенденцию изменения заболеваемости в районах Красноярского края. Коэффициент аппроксимации R^2 для этого уравнения равен 0,50. Заболеваемость РМЖ женского населения районов Красноярского края возрастет на 23,16 % и составит 103,83 случая на 100 тыс. населения к 2030 г.

Уравнение $y = 2,4736x + 91,683$ описывает динамику данного показателя в г. Красноярске. Коэффициент аппроксимации $R^2 = 0,65$. Согласно данному уравнению, заболеваемость РМЖ женского населения г. Красноярска возрастет на 24,15 % и составит 138,68 случая на 100 тыс. населения.

Что касается прогноза динамики заболеваемости РМЖ мужского населения, то уравнения, описывающие динамику изменения заболеваемости ЗНО молочной железы мужского населения, оказались с низким уровнем достоверности. Эти уравнения имеют следующий вид для Красноярского края и г. Красноярска соответственно:

$$y = 0,0317x + 0,3243;$$

$$y = -0,0187x + 0,7398.$$

Уровни аппроксимации R^2 равны 0,23 и 0,10 соответственно.

Обсуждение

Таким образом, проведенный анализ показателей заболеваемости РМЖ в Красноярском крае за период 2012–2021 гг. выявил следующие тенденции.

Заболеваемость РМЖ за исследуемый период возросла и в районах Красноярского края, и в г. Красноярске на 21,36 и 19,05 % соответственно. При этом

обращают на себя внимание пик заболеваемости в Красноярском крае, что может быть связано с реализацией программы «Модернизация первичного звена здравоохранения», и снижение заболеваемости в 2020 г. после максимальных показателей в 2019 г. Данная тенденция связана с эпидемиологической ситуацией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, в результате которой были приостановлены мероприятия по проведению диспансеризаций и профилактических осмотров. При этом в 2021 г., после возобновления профилактических мероприятий, отмечается рост выявляемости РМЖ.

Повозрастной анализ заболеваемости РМЖ женского населения показал, что для заболеваемости в г. Красноярске в возрастной группе 20–24 лет был характерен максимальный прирост, максимальная убыль заболеваемости наблюдалась в возрастной группе 25–29 лет. В районах Красноярского края максимальный прирост данного показателя отмечается в возрастной группе 40–44 лет, а максимальная убыль – в возрастной группе 30–34 лет.

Относительно показателя ранней выявляемости было установлено, что данный показатель увеличился на 7,81 % в районах Красноярского края и снизился на 3,98 % в г. Красноярске.

Доля ранней выявляемости РМЖ у трудоспособного населения выше в районах Красноярского края и составляет 4,7 % за 10-летний период. Доля ранней выявляемости РМЖ у женщин нетрудоспособного возраста выше в г. Красноярске, но наблюдается убыль на 0,97 %.

По прогностическим оценкам, к 2030 г. заболеваемость РМЖ вырастет в 1,2 раза и в районах Красноярского края, и в г. Красноярске. Наибольший прирост заболеваемости прогнозируется у женского населения г. Красноярска – в 1,24 раза по сравнению с 2021 г. и на 47,8 % по сравнению с 2012 г.

В настоящее время стандартом скрининга РМЖ является маммография. Как оказалось, этот метод снижает смертность онкологических больных РМЖ на 20 % [8]. Основной причиной смертности больных от РМЖ является метастазирование опухоли. Наиболее важным показателем метастазирования считается концентрация в периферической крови циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК), которые, высвобождаясь из первичной опухоли, внедряются в ткани и образуют новую опу-

холь другой локализации. Следовательно, количество ЦОК в периферической крови больных РМЖ может являться важным прогностическим признаком формирования или наличия вторичного опухолевого очага. Как правило, ЦОК определяют с помощью моноклональных антител, меченных флуоресцентными красителями. Обычно в качестве молекулярного, распознающего опухоль лиганда используют антитела к ЕрСАМ (положительный маркер) и CD45 (отрицательный маркер) [9]. Однако ЕрСАМ не всегда экспрессируется на поверхности ЦОК вследствие эпителиально-мезенхимального перехода [10], что не позволяет эффективно выявлять все опухолевые клетки в периферической крови больных и таким образом ограничивает использование ЦОК в клинической практике.

В настоящее время в качестве распознающих молекулярных лигандов все чаще используют аптамеры, получаемые с помощью технологии SELEX [11]. Аптамеры – олигонуклеотиды, с высокой специфичностью связывающиеся со своей молекулярной мишенью. По сравнению с антителами аптамеры демонстрируют такие преимущества, как повышенная аффинность и специфичность, долговечность и неиммуногенность. Аптамеры синтезируют химически, они могут быть легко модифицированы для придания им заданных свойств, что делает аптамеры идеальными для любых клинических приложений, включая молекулярную диагностику. В дополнение, в последнее время уже появились эффективные методы использования аптамеров для детекции ЦОК в периферической крови онкологических больных [12]. Все это в целом позволяет эффективно выявлять РМЖ на ранней стадии, а также осуществлять постоянный мониторинг прогрессирования заболевания и эффективности противоопухолевой терапии.

Заключение

Выявленные тенденции постоянного роста заболеваемости РМЖ во времени показали, что используемый метод диагностики РМЖ эффективен. Внедрение новых технологий повысит диагностические возможности, а также послужит предпосылкой для разработки более чувствительных методов. Это позволит прогнозировать последствия заболевания, проводить контроль эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Data from the World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru>.
2. Henley S., Ward E., Scott S. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer* 2020;126(10):2225–49. DOI: 10.1002/cncr.32802
3. Data from the international research agency GLOBOCAN headquarters (2020). Available at: <https://gco.iarc.fr>.
4. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2022. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Hertzgen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. (In Russ.)
5. Лёвина Ю.В. Расчет медико-статистических показателей учреждений и территорий в краткосрочной динамике, применяемых в онкологии. ГБУ НИИ ОЗММ, 2019. 20 с. Levina Yu.V. Calculation of medical and statistical indicators in terms of short-term dynamics, crimes in oncology. GBU NII OZMM, 2019. 20 p. (In Russ.)
6. Varty K., O'Brien C., Ignaszak A. Breast cancer aptamers: current sensing targets, available aptamers, and their evaluation for clinical use in diagnostics. *Cancers (Basel)* 2021;13(16):3984. DOI: 10.3390/cancers13163984
7. Максимова Т.Г. Эконометрика: учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург: Университет ИТМО, 2018. 70 с. Maksimova T.G. Econometrics: teaching aid. Saint Petersburg: ITMO University, 2018. 70 p. (In Russ.)
8. Ferreira M., Ramani V., Jeffrey S. et al. Circulating tumor cell technologies. *Mol Oncol* 2016;10(3):374–94. DOI: 10.1016/j.molonc.2016.01.007
9. Grover P., Cummins A., Price T. et al. Circulating tumour cells: the evolving concept and the inadequacy of their enrichment by EpCAM-based methodology for basic and clinical cancer research. *Ann Oncol* 2014;25(8):1506–16. DOI: 10.1093/annonc/mdu01
10. Morita Y., Leslie M., Kameyama H. et al. Aptamer therapeutics in cancer: current and future. *Cancers (Basel)* 2018;10(3):80. DOI: 10.3390/cancers10030080
11. Zamay A., Zamay G., Kolovskaya O. et al. Aptamer-based methods for detection of circulating tumor cells and their potential for personalized diagnostics. *Adv Exp Med Biol* 2017;994:67–81. DOI: 10.1007/978-3-319-55947-6_3
12. Roy D., Pascher A., Juratli M. et al. The potential of aptamer-mediated liquid biopsy for early detection of cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22(11):5601. DOI: 10.3390/ijms22115601

Вклад авторов

Р.А. Зуков: разработка дизайна исследования, коррекция и написание статьи;
И.П. Сафонцев: обзор литературы, анализ полученных данных;
А.В. Зюзюкина: набор материала;
К.Д. Пермякова: анализ полученных данных, написание статьи;
Т.Н. Замай: написание статьи;
А.С. Кичкайло: коррекция и написание статьи.

Authors' contributions

R.A. Zukov: development of research design, correction and writing the article;
I.P. Safontsev: literature review, data analysis;
A.V. Zyuzukina: data collecting;
K.D. Permyakova: data analysis, writing the article;
T.N. Zamay: writing the article;
A.S. Kichkaylo: correction and writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>
И.П. Сафонцев / I.P. Safontsev: <https://orcid.org/0000-0002-8177-6788>
А.В. Зюзюкина / A.V. Zyuzukina: <https://orcid.org/0000-0002-6758-4800>
К.Д. Пермякова / K.D. Permyakova: <https://orcid.org/0009-0008-0341-6833>
Т.Н. Замай / T.N. Zamay: <https://orcid.org/0000-0002-7493-8742>
А.С. Кичкайло / A.S. Kichkaylo: <https://orcid.org/0000-0003-1054-4629>

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Министерства здравоохранения РФ (государственное задание REYC-2023-0012) и Министерства науки и высшего образования РФ (государственное задание FWES-2022-0005).
Funding. The study was supported by the Ministry of Health of Russia (state assignment REYC-2023-0012) and the Ministry of Science and Higher Education of Russia (state assignment FWES-2022-0005).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 28.04.2023. **Принята к публикации:** 15.05.2023.
Article submitted: 28.04.2023. **Accepted for publication:** 15.05.2023.

Можем ли мы улучшить качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями и хроническим болевым синдромом?

М.М. Константинова¹, Р.М. Палтуев^{1, 2}

¹Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, просп. Ветеранов, 56;

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

Контакты: Мария Михайловна Константинова svbmmk@mail.ru

Многие пациенты с различной локализацией злокачественных новообразований не только при распространенных стадиях заболевания, но и на этапах диагностики, проведения и после завершения противоопухолевого лечения нуждаются в противоболевой терапии, направленной на купирование хронического болевого синдрома. Новые лекарственные средства с высокой эффективностью, меньшей частотой и степенью проявления нежелательных эффектов критически важны для повышения качества жизни пациентов со злокачественными новообразованиями и хроническим болевым синдромом.

Тафалгин (тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид) – высокоспецифичный агонист μ 1-опиоидных рецепторов – инновационный отечественный тетрапептидный препарат для подкожного введения, не имеющий аналогов за рубежом. В статье обсуждаются результаты оценки его эффективности, безопасности и возможности повышения качества жизни больных по данным клинических исследований I–III фазы.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, злокачественные новообразования, инновационные противоболевые препараты, селективные агонисты μ 1-опиоидных рецепторов, Тафалгин, тетрапептиды

Для цитирования: Константинова М.М., Палтуев Р.М. Можем ли мы улучшить качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями и хроническим болевым синдромом? Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):90–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-90-98

Cancer patients with chronic pain syndrome: can we improve their quality of life?

M.M. Konstantinova¹, R.M. Paltuev^{1, 2}

¹Russian Society of Oncomammologists; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

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

Contacts: Mariya Mikhaylovna Konstantinova svbmmk@mail.ru

Many patients with different malignancies require analgesic therapy not only at advanced stages of the disease, but also during their diagnosis and treatment, as well as after treatment completion to ensure pain relief. New highly effective painkillers with a lower adverse event burden are critical to improve the quality of life of cancer patients with chronic pain syndrome.

Tafalgin (tyrosyl-arginyl-phenylalanyl-glycinamide) is a highly specific μ 1-opioid receptor agonist. It is an innovative Russian drug for subcutaneous administration, which has no analogues abroad. This article discusses the results of phase I–III clinical trials assessing tafalgin efficacy, safety, and potential to improve patients' quality of life.

Keywords: chronic pain syndrome, cancer, novel analgesics, selective μ 1-opioid receptor agonist, Tafalgin, tetrapeptides

For citation: Konstantinova M.M., Paltuev R.M. Cancer patients with chronic pain syndrome: can we improve their quality of life? Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(1):90–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-90-98

Терапия пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований как при первичном метастатическом процессе, так и при рецидиве/прогрессировании заболевания после ранее проведенного лечения прежде всего направлена на достижение 2 основных целей: увеличения продолжительности жизни пациента и улучшения или сохранения ее качества. При этом особо подчеркивается необходимость использования эффективных и в то же время демонстрирующих меньшую частоту развития нежелательных явлений методов и средств лекарственной противоопухолевой терапии.

При обсуждении тактики лечения пациентов в рамках онкологического консилиума врачи-специалисты, как правило, основное внимание уделяют обсуждению различных вариантов противоопухолевой терапии в аспекте ожидаемой ее эффективности и возможного развития нежелательных эффектов, с определением их спектра и частоты. Безусловно, обсуждаются и даются рекомендации по оптимальной поддерживающей терапии, направленной на предупреждение или уменьшение степени выраженности нежелательных эффектов противоопухолевого лечения. Однако следует признать, что до настоящего времени в протоколах консилиумов, врачебных комиссий, официальных рекомендациях медицинских учреждений различного уровня, касающихся выработки тактики лечения пациента со злокачественным новообразованием и болевым синдромом, редко присутствует раздел, посвященный рекомендациям по терапии хронической боли, хотя несмотря на тенденцию к менее агрессивному лечению пациентов при поздних стадиях заболевания, использование системной противоопухолевой терапии в этом периоде остается относительно неизменным, и даже в конце жизни большинство пациентов злокачественными новообразованиями получают системную терапию вместо паллиативной помощи.

Опыт повседневной клинической практики убеждает в том, что многие пациенты с различной локализацией злокачественных новообразований не только при распространенных стадиях заболевания, но и на этапах диагностики, противоопухолевой терапии и наблюдения после ее завершения нуждаются в проведении адекватной противоболевой терапии, направленной на уменьшение острого и хронического болевого синдрома.

Согласно публикациям, уже на начальных стадиях развития заболевания в 35–50 % наблюдений пациенты предъявляют жалобы на боли различного характера и интенсивности. При прогрессировании заболевания число наблюдений возрастает до 75 %, в терминальной стадии – до 95–100 % [1, 2].

Причинами развития хронического болевого синдрома в 90 % наблюдений являются первичная опухоль, ее метастазы, проведение противоопухолевой

терапии; в 70 % – поражение костей и надкостницы, прорастание опухоли, компрессия нервных структур, обструкция протоков, сосудов или поражение слизистых оболочек; в 20 % – проведение диагностических, лечебных процедур; в 10 % – паранеопластический процесс; в 3 % – пролежни, запоры, спазм гладких мышц [2]. Следует помнить, что развитие хронического болевого синдрома может быть обусловлено не одной, а сразу несколькими причинами.

Таким образом, хронический болевой синдром у пациентов со злокачественными новообразованиями – один из наиболее распространенных и тяжелых синдромов, не только причиняющих физические и эмоциональные страдания, существенно снижающих качество жизни пациента, но и косвенно отражающихся на качестве жизни лиц, осуществляющих уход за пациентом, поскольку боль не только снижает качество жизни, но и лишает пациента и его близких надежды на положительный исход терапии.

Разработка новых лекарственных средств, для которых свойственна высокая эффективность и одновременно меньшая частота и степень проявления нежелательных эффектов, критически важна для повышения качества жизни пациентов со злокачественными новообразованиями и хроническим болевым синдромом.

Одно из направлений современной фармакотерапии болевого синдрома при злокачественных новообразованиях – создание и внедрение в клиническую практику новых, эффективных и безопасных лекарственных средств, механизм действия которых отличается от такового анальгетиков, уже используемых в клинической практике и предназначенных для адекватного контроля боли, в том числе хронического болевого синдрома [3, 4].

Поиск селективных молекул, которые взаимодействуют с $\mu 1$ -опиоидными рецепторами, но лишены многих нежелательных явлений опиоидов, привел к созданию в России инновационного анальгетика Тафалгина, не имеющего аналогов за рубежом. Тафалгин (тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид) – высокоспецифичный агонист $\mu 1$ -опиоидных рецепторов – инновационный отечественный тетрапептидный препарат для подкожного введения.

Фармакологическая активность присуща непосредственно исходной молекуле действующего вещества, которая взаимодействует как с периферическими, так и с центральными $\mu 1$ -опиоидными рецепторами, преимущественно оказывая воздействие на спинальном уровне.

После связывания Тафалгина с $\mu 1$ -опиоидными рецепторами происходит высвобождение G-белкового комплекса, что, в свою очередь, приводит к уменьшению выброса нейротрансмиттеров клеткой. Снижение выброса нейротрансмиттеров происходит за счет

снижения количества производимого циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), закрытия кальциевых и открытия калиевых каналов, что снижает прохождение болевого сигнала в ноцицепторах. Тафалгин активирует антиноцицептивную систему и таким образом нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на различных уровнях центральной нервной системы, изменяет интенсивность восприятия боли, воздействуя на высшие отделы головного мозга.

Важно подчеркнуть, что связь Тафалгина с опиоидными рецепторами обратима, что существенно снижает риск гиперактивации опиоидных рецепторов и развития нежелательных явлений.

В клинических исследованиях I и II фазы показан сопоставимый с анальгетическим эффектом морфина противоболевой эффект Тафалгина при назначении в дозах 4 мг 1–3 раза в сутки или 2 мг преимущественно 2 раза в сутки, подкожно, при благоприятном профиле безопасности [5].

Преимущество Тафалгина при подкожном введении – быстрая абсорбция препарата, не превышающая 30 мин, что обеспечивает достижение противоболевого эффекта в короткий временной срок. Не менее важны и отсутствие кумуляции препарата в организме и эквивалентный потенциал 1:3 относительно морфина [5].

Оценке эффективности и безопасности Тафалгина у взрослых пациентов со злокачественными новообразованиями и хроническим болевым синдромом в сравнении с морфином посвящено открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование III фазы [6]. Исследование проведено в 5 клинических центрах России (г. Москва, Санкт-Петербург, Смоленск, Чебоксары, Кострома) в полном соответствии с законодательством Российской Федерации и Международными требованиями к проведению клинических исследований и принципами статистической обработки полученных результатов [7–11].

В исследовании приняли участие 179 пациентов: 116 мужчин и 63 женщины, в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст – $57,0 \pm 8,93$ года), с общим статусом по шкале ECOG <2 и ожидаемой продолжительностью жизни более 3 мес. У всех пациентов ранее диагностированы злокачественные новообразования различной локализации и хронический болевой синдром, обусловленный самим заболеванием и/или последствиями ранее проведенной терапии. Локализация первичного опухолевого очага: предстательная железа (13,79 %), кишечник (13,97 %), молочная железа (12,29 %), легкое (11,17 %), желудок (7,26 %), почки (5,59 %), шейка матки (5,03 %), другие локализации – 31,08 % наблюдений.

Критерии включения в клиническое исследование: наличие у пациента некупированного болевого синдрома (без учета эпизодов прорывных болей или иной

причины, не связанной с постоянной болью) на фоне применения слабых опиоидных анальгетиков (кодеин, трамадол) ± парацетамол или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) ± адьювантные лекарственные средства или низких доз сильных опиоидов ± парацетамол; интенсивность боли – 4–7 баллов (по 10-балльной шкале NRS) в период 72 ч до скрининга и на момент рандомизации; ожидаемая продолжительность жизни – более 3 мес; общая оценка по шкале ECOG ≤2 баллов; возможность госпитализации на период подбора доз Тафалгина, морфина. Все пациенты, помимо согласия на участие в исследовании, дали согласие на использование методов контрацепции на протяжении всего периода исследования и 3 мес после завершения участия в нем.

Гиперчувствительность к любому из компонентов Тафалгина/морфина; невозможность введения лекарственных средств подкожно или внутримышечно; нарушение акта глотания в период скрининга, за исключением случаев компенсации (гастростомы); необходимость проведения лучевой и/или химиотерапии за исключением гормональной и/или таргетной терапии, метростомной химиотерапии, иммунотерапии в период скрининга и/или подбора дозы; опиоидная и/или алкогольная зависимость в анамнезе; кахексия (индекс массы тела ≤18 кг/м²); неспособность выполнять требования протокола исследования; участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней до скрининга; острые и неотложные состояния и/или обострения хронических заболеваний, потенциально влияющие на исследование (в перечне более 30 нозологий), служили критериями исключения.

Допускалось использование НПВС, антиконвульсантов, антидепрессантов, анксиолитиков, местных анестетиков, миорелаксантов центрального действия, спазмолитиков. Напротив, проведение терапии/процедур наркотическими анальгетиками, трамаолом, неопиоидными анальгетиками, содержащими парацетамол и/или анальгин, лучевая терапия с целью обезболивания в период исследования не разрешались.

Рандомизация пациентов проведена в 2 лечебные группы в соотношении 2:1 после завершения обследования пациентов и проверки их соответствия критериям включения/исключения. В 1-й группе ($n = 120$) с целью обезболивания использовали Тафалгин в индивидуально подобранной дозе на протяжении всего исследования, а именно в период подбора индивидуальной дозы (не более 10 дней), по его завершении – Тафалгин в индивидуально подобранной дозе 28 дней (период 1), далее в том же режиме до завершения исследования (период 2). Во 2-й группе ($n = 59$) терапию начинали с подбора индивидуальной дозы морфина в таблетках для приема внутрь. После завершения периода подбора дозы (не более 10 дней) терапию морфином в индивидуальной дозе продолжали 28 дней

(период 1) с последующим переходом на противоболевую терапию Тафалгином подкожно до завершения исследования (период 2).

Таким образом, длительность терапии в лечебных группах составила 94 ± 2 дня, состоящие из 3 периодов: индивидуальный подбор дозы препаратов (Тафалгин, морфин) – не более 10 дней; далее – период 1 (сравнительный) длительностью до 28 ± 2 дня от начала терапии в индивидуально подобранной дозе Тафалгина или морфина (препарата сравнения); и наконец, период 2 – несравнительный, период продолжения терапии и наблюдения, длительностью 56 ± 2 дня.

Эффективность Тафалгина оценена в сравнении с морфином по показателю частоты сохранения ответа на противоболевую терапию к 28-му дню лечения (первичная конечная точка исследования) при соблюдении 2 условий одновременно: 1) не более 2 повышенных дозы Тафалгина/морфина с момента начала и до 28-го дня терапии в индивидуально подобранной дозе; 2) сохранение среднесуточного значения интенсивности боли < 50 % относительно исходного уровня в течение последней недели. Анализ эффективности проводили в популяции РР (основной анализ) и популяции ИТТ (дополнительный анализ).

Завершили исследование 143 пациента (популяция РР: 97 пациентов 1-й группы; 46 пациентов 2-й группы). Выбыли из исследования 36 пациентов. Наиболее частые причины выбытия: заболевания/состояния, ухудшающие прогноз и препятствующие дальнейшему участию пациента в исследовании; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; нежелательные реакции, требующие отмены препарата (только в группе терапии морфином).

Данные анализа результатов исследования подтвердили, что при терапии хронического болевого синдрома у пациентов со злокачественными новообразованиями Тафалгин не уступает в эффективности морфину (первичная конечная точка исследования). Результаты в популяции РР: в 1-й группе доля наблюдений с сохранением ответа на обезболивающую терапию к 28-му дню составила 98,97 %, во 2-й группе – 100,0 % ($p = 0,6783$). Различия между группами – 0,0103 (95 % доверительный интервал 0,0862–0,0643). Результаты в популяции ИТТ: в 1-й группе доля наблюдений с сохранением ответа на обезболивающую терапию к 28-му дню составила 84,17 %, во 2-й группе – 88,14 % ($p = 0,4787$). Различия между группами – 0,0397 (95 % доверительный интервал 0,0906–0,1435).

В качестве вторичных конечных точек оценки эффективности использовали сравнительный анализ числа наблюдений, при которых потребовалось увеличение дозы препаратов; число пациентов, не ответивших на противоболевую терапию и выбывших на любом этапе до 28-го дня терапии; число наблюдений хотя бы с 1 эпизодом прорывной боли в период

терапии подобранной дозой. Оценка эффективности осуществлялась в динамике (2, 3 и 4-й визиты).

Не установлено статистически значимых различий между лечебными группами по числу пациентов, которым потребовалось увеличение дозы препаратов. В группе терапии Тафалгином увеличение дозы потребовалось только в 4,90 % ($p = 0,6809$) и 10,98 % ($p = 0,9323$) случаев в популяциях РР и ИТТ соответственно. Не установлено и значимых различий между лечебными группами по числу наблюдений хотя бы с 1 эпизодом прорывной боли. В группе Тафалгина показатель составил 1,40 и 2,44 % в популяциях РР и ИТТ соответственно.

Оценка выраженности хронического болевого синдрома в исследовании проведена по цифровой рейтинговой шкале NRS 0–10 баллов, 5-балльной шкале Лайкерта и опроснику качества жизни SF-36. К началу терапии среднее значение NRS в популяции РР в 1-й и 2-й группах составило $0,42 \pm 0,48$ и $0,30 \pm 0,47$ балла ($p = 0,1250$) и снизилось до $0,38 \pm 0,44$ и $0,28 \pm 0,30$ балла к 28-му дню терапии соответственно ($p = 0,3472$). Схожие данные получены в популяции ИТТ: среднее значение оценки по шкале NRS к началу терапии в 1-й и 2-й группах – $0,53 \pm 0,61$ и $0,51 \pm 0,81$ балла ($p = 0,3519$) со снижением к 28-му дню терапии до $0,54 \pm 0,81$ и $0,41 \pm 0,50$ балла ($p = 0,4536$) соответственно. Важно, что адекватный противоболевой контроль сохранялся к 56-му и 84-му дням терапии в группе сравнения при использовании терапии морфином (28 дней) с последующим переходом на Тафалгин (28 дней). Случаев отсутствия противоболевого эффекта Тафалгина не зарегистрировано.

При оценке безопасности терапии в лечебных группах (жалобы пациентов, данные физикального обследования, результаты лабораторной и инструментальной диагностики) в сравнительном аспекте изучены спектр, частота и степень проявления нежелательных реакций, включая серьезные. Особое внимание уделено случаям прекращения терапии вследствие развития нежелательных явлений.

Два важных обстоятельства установлены. Во-первых, Тафалгин в индивидуально подобранной дозе характеризуется благоприятным профилем безопасности, лучшим спектром и меньшей частотой развития нежелательных явлений в сравнении с морфином [6]. Во-вторых, при оценке качества жизни пациентов (опросник SF-36) наблюдалась отчетливая положительная динамика, в особенности в отношении показателей «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья», улучшение качества и продолжительности сна. Отсутствовали случаи развития привыкания, резистентности к препарату.

Таким образом в исследованиях I–III фазы подтверждена эффективность селективного агониста $\mu 1$ -опиоидных рецепторов Тафалгина, не уступающая

таковой морфина, у пациентов со злокачественными новообразованиями и обусловленным ими или ранее проведенным лечением хроническим болевым синдромом. Продемонстрированы способность Тафалгина к быстрому снижению интенсивности болевого синдрома (на 50 % в сравнении с исходным уровнем), благоприятный профиль безопасности, лучший спектр, частота и степень выраженности нежелательных реакций в сравнении с морфином. Фармакологические особенности препарата (быстрая абсорбция, обратимый характер взаимодействия с рецепторами, отсутствие кумулятивного эффекта, развития зависимости и резистентности) обеспечивают существенное улучшение качества жизни пациентов со злокачественными новообразованиями и хроническим болевым синдромом.

Неотъемлемая часть оказания качественной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях — терапия, направленная на купирование или по крайней мере снижение степени выраженности наиболее тяжелых синдромов, в частности хронического болевого синдрома, обусловленного заболеванием или осложнениями ранее проведенного лечения.

Без достижения целей противоболевой терапии — снижения или купирования интенсивности боли — мы вряд ли можем обсуждать улучшение качества жизни пациента даже в случае достижения увеличения общей выживаемости — основного показателя эффективности противоопухолевой терапии. Не всех больных со злокачественными опухолями, даже при выявлении заболевания на ранней стадии, можно излечить, но сделать доступной, эффективной и безопасной противоболевую терапию при хроническом болевом синдроме можно.

В последние годы принят ряд важных нормативных актов, касающихся организации онкологической службы и оказания медицинской помощи пациентам, изданы клинические рекомендации [12]. Стало возможным оказание паллиативной противоболевой терапии в дневном стационаре, утверждены правила его организации. Выбор метода терапии, подбор индивидуальных доз лекарственных препаратов, мониторинг эффективности и токсичности противоболевой терапии можно осуществлять не только в стационарных условиях, но и в условиях дневного стационара, что также повышает качество жизни больного. Для медицинского персонала это означает доступную возможность осуществления контроля над приверженностью пациента рекомендациям по терапии, предупреждения эпизодов прорывной боли, развития зависимости и резистентности к терапии.

Появление в арсенале лекарственных средств противоболевой терапии инновационного анальгетика Тафалгина расширяет терапевтические возможности в достижении повышения качества жизни пациентов с хроническим болевым синдромом, обусловленным

злокачественным новообразованием или осложнениями ранее проведенной терапии.

В качестве иллюстрации представляем клиническое наблюдение.

Клинический случай

Пациентка 38 лет, врач, обратилась в консультативное отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» в мае 2018 г. Цель обращения — консультация врача-онколога для уточнения диагноза, выбора метода противоопухолевой терапии и препаратов для купирования боли в области малого таза.

При осмотре: жалобы на продолжительные болевые ощущения в низу живота с иррадиацией в спину и по задней поверхности левого бедра. Боли беспокоят уже около года, носят длительный, хронический характер, усиливаются при длительном положении стоя, при физической и эмоциональной нагрузке, по ночам. Из-за болей нарушен сон, пациентка просыпается в связи с необходимостью приема анальгетиков, после чего длительное время не может заснуть. Отмечает повышенную утомляемость.

Несколько месяцев назад впервые заметила появление контактных необильных мажущих кровянистых выделений из влагалища. Выделения усиливаются при половом контакте, которого она стала избегать из-за дискомфорта и болезненности. Физиологические отправления в норме. Кроме того, в последние месяцы пациентку беспокоят тошнота, боли в области желудка после еды, снижение аппетита. В массе тела не теряла, стул не изменен. Появление этих жалоб связывает с обострением хронического гастрита.

Гинекологический анамнез: менструации с 12 лет, регулярные, длительностью 3–5 дней, болезненные. На протяжении последнего года продолжительность увеличилась до 7–10 дней, стали более обильные. Состоит в браке, 3 беременности, аборт не было, 1 выкидыш, роды — 2, кесарево сечение по медицинским показаниям (миома матки). Грудью кормила до 10 и 6 мес. Наблюдается у гинеколога в частной клинике с диагнозом миомы матки, диагноз установлен на основании данных гинекологического осмотра, результатов ультразвукового исследования органов малого таза более 20 лет назад. Со слов пациентки (медицинские документы не представлены), в мае 2018 г. при осмотре гинеколог выявил в шейке матки новообразование неясного характера. Цитологическое исследование (май 2018 г.): атипичный железистый эпителий. Рекомендована консультация онколога.

В анамнезе: хронический гастрит вне обострения (по данным обследования в поликлинике по месту жительства в декабре 2017 г.). Диагноз подтвержден данными фиброэзофагогастродуоденоскопии. Рекомендации по режиму питания, диету не соблюдает, лекарственную терапию не получает (в связи с характером трудовой

деятельности регулярное соблюдение диеты, режима питания, прием лекарственных препаратов затруднены).

Семейный анамнез не отягощен. Инфекционные заболевания отрицает. За пределы постоянного места проживания в последние 6 мес не выезжала. Вредных привычек нет.

Дополнение к анамнезу: на протяжении длительного времени самостоятельно нерегулярно принимает различные НПВС: анальгин, диклофенак, индометацин, ибупрофен (преимущественно в лекарственной форме для приема внутрь или в свечах). При этом не всегда соблюдает рекомендованные суточные дозы и интервалы приема. Потерю обезболивающего эффекта связывает с привыканием к препаратам. Профилактику осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (раздражающее действие на слизистые оболочки, развитие пептических язв, кровотечения, перфорации) не проводит.

При осмотре: состояние удовлетворительное, ECOG 1–2. Рост 167 см, масса тела 50 кг. Температура тела 36,7 °С. Кожа, видимые слизистые оболочки чистые. Пастозность голеней. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Тоны сердца чистые, пульс 72 уд/мин, ритмичный, хорошего наполнения; артериальное давление 130/90 мм рт. ст. Частота дыхания – 16 раз в минуту, над легкими перкуторно легочный звук, аускультативно – везикулярное дыхание. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Селезенка, забрюшинные лимфатические узлы пальпаторно не увеличены. Симптом поколачивания по пояснице отрицателен. Движения в полном объеме. Отчетливой неврологической симптоматики нет.

При гинекологическом осмотре: бимануально матка не увеличена, придатки без особенностей, верхняя треть влагалища и параметрий слева инфильтрированы. При ректовагинальном осмотре данных, указывающих на инфильтрацию ректовагинальной перегородки, не получено. При осмотре в зеркалах: шейка матки конической формы, слажена, изменена за счет опухолевой ткани, контактно кровоточит. Выполнены биопсия, тампонада. Полученный материал направлен на морфологическое исследование. Клинический диагноз: рак шейки матки, вагинально-параметральный вариант. После получения данных морфологического исследования (биопсия шейки матки в мае 2018 г.) клинический диагноз подтвержден: высокодифференцированная эндоцервикальная аденокарцинома.

Дополнение к осмотру: поскольку при сборе анамнеза выяснено, что оценку интенсивности болевого синдрома ранее никогда не выполняли, пациентке предложили оценить интенсивность боли, используя визуальную аналоговую шкалу. Исходная оценка интенсивности боли в покое составила 2–3 балла, без изменения при движении и нагрузке.

Важно: на первом этапе пациентке показано обследование для уточнения степени распространения

заболевания, стадирования с последующим определением тактики противоопухолевой терапии и рекомендаций по противоболевой терапии.

До завершения обследования рекомендовано продолжить прием ибупрофена 200 мг внутрь или в виде свечей каждые 6 ч, в прежней суточной дозе, в качестве ко-анальгетика – антидепрессивные препараты, для профилактики гастроинтестинальных осложнений – омез. Пациентке предложено вести дневник, отражая в динамике характер и интенсивность болевого синдрома, регулярность приема, эффективность и переносимость противоболевой терапии.

Обследование завершено в июне 2018 г. (проведено в Федеральном научно-методическом центре в соответствии с клиническими рекомендациями). На основании полученных данных установлен окончательный диагноз: C53. Рак шейки матки cT2bNxM0; стадия IIb (аденокарцинома с распространением за пределы шейки матки, вовлечением параметрия, без перехода на стенки таза и нижнюю треть влагалища).

В соответствии с решением онкологического консилиума пациентке проведено комбинированное лечение: на 1-м этапе – дистанционная конформная лучевая терапия на область малого таза и зоны регионарного метастазирования в суммарной дозе 45 Гр, с еженедельным введением цисплатина в дозе 40 мг/м² внутривенно, осуществлено 6 введений; на 2-м этапе – брахитерапия: 4 фракции с предписанной дозой 7,5 Гр. Спустя месяц после завершения запланированного объема лучевой терапии пациентка отметила значительное уменьшение болей, существенное улучшение самочувствия, улучшение настроения, приступила к работе и прекратила прием анальгетиков, седативных препаратов, омеза.

Повторно обратилась для получения рекомендаций по противоболевой терапии в марте 2023 г. Сообщила, что около 2 мес назад вновь появились постоянные боли в области таза с иррадиацией в ногу, запоры. С трудом встает из положения сидя (нужна опора), при ходьбе хромота. Интенсивность болей оценивает в 5–6 баллов. Из-за болей, переживаний плохо спит, с трудом засыпает, по ночам просыпается. Аппетит снижен, но масса тела стабильна. Расстроена, не может полноценно работать, но дома обслуживает себя самостоятельно. Потерю аппетита связывает с плохим настроением из-за диагностированного прогрессирования заболевания, болей. Наблюдается у онкогинеколога, в настоящее время получает рекомендованный курс противоопухолевой терапии. По данным обследования диагностирован локальный рецидив. При компьютерной томографии выявлены изменения в костях таза, которые трактуют как метастатическое поражение, при этом не исключая возможность проявления осложнений после ранее проведенной лучевой терапии, фиброз мягких тканей в зоне лучевой терапии. Хотя пациентка возобновила прием ибупрофена 200 мг каждые 6 ч, седативных препаратов,

омеза, достичь снижения интенсивности болей не удалось. В настоящее время в онкологическом диспансере по месту жительства получает курс рекомендованной противоопухолевой терапии: паклитаксел внутривенно в еженедельном режиме и бифосфонаты внутривенно каждые 4 нед. Осуществлены 2 введения паклитаксела и 1 введение золедроновой кислоты. Эффект противоопухолевой терапии пока не оценивали.

В качестве противоболевой терапии на данном этапе развития заболевания пациентке рекомендован Тафалгин 4 мг подкожно в 1-й день, дважды в сутки. Спустя сутки от начала терапии пациентка сообщила (контакт по телефону), что интенсивность болей уменьшилась до 2–3 баллов. Прорывов боли, требующих дополнительного введения Тафалгина или анальгетиков, в 1-й день терапии не было, ночью спала. Осложнений терапии нет. В соответствии с рекомендациями со 2-го дня для купирования болевого синдрома осуществлены 3 введения Тафалгина в дозе 4 мг подкожно: в 7:00, 16:00, 22:00. Интенсивность болей снизилась до 1–2 баллов, осложнений также не было. Терапия продолжена. По оценке пациентки (контакт по телефону) через месяц терапии (апрель 2023 г.), режим введения Тафалгина 4 мг подкожно 3 раза в сутки ей удобен и эффективен. Достигнут хороший обезболивающий эффект (оценка интенсивности боли – 1 балл), значительно улучшились настроение, сон. Вновь появились аппетит и «интерес к жизни», но пока физическую нагрузку старается не увеличивать, опасается потери достигнутого эффекта, продолжает противоопухолевую терапию. Ожидает контрольных исследований для оценки эффективности противоопухолевой терапии. Дальнейшая судьба пациентки пока не известна. По данным лабораторных и инструментальных методов исследования, а также оценки жизненно важных функций организма клинически значимых отклонений за этот период не зарегистрировано.

Болевой синдром – один из наиболее тяжелых синдромов, без его купирования нередко невозможно лечить другие тяжелые синдромы и проводить противоопухолевую терапию. Купирование или снижение интенсивности болей критически важно и для пациента, и для врача.

В силу особенностей локализации при заболеваниях женской репродуктивной системы боли могут развиваться вследствие многих причин, чаще – нескольких. В первую очередь они могут быть проявлением самого злокачественного новообразования и/или его осложнений, таких как, например, асцит, развитие острой или хронической кишечной непроходимости, перекрут ножки яичника, костные метастазы, а также инфекционных, грибковых, вирусных (*Herpes zoster*) заболеваний, особенно у пациенток с иммуносупрессией, индуцированной противоопухолевой терапией. Боль может быть обусловлена люмбосакральной плексопатией, лимфатическим отеком (после хирургичес-

кого лечения или лучевой терапии), вторичной нейропатией при вовлечении в опухолевый процесс крупных нервов. Хронический болевой синдром может быть индуцирован противоопухолевой терапией: периферическая нейропатия при терапии таксанами, болевые ощущения при введении цитостатиков в плевральную или брюшную полости, мышечные и суставные боли при гормонотерапии ингибиторами ароматазы, асептический некроз головки бедренной кости при длительном приеме кортикостероидов или лучевой терапии, лучевые цистит, проктит, вагинит, переломы костей. Наконец, боли могут быть обусловлены и сопутствующей патологией, например артритом тазобедренного сустава.

Болевой синдром существенно снижает качество жизни женщин, поэтому проведение противоболевой терапии необходимо на всех этапах развития заболевания. Нередко пациент и врач уже на этапе диагностики/лечения сталкиваются с ситуацией, когда некупированные боли не позволяют провести обследование и лечение в полном объеме. Для выбора адекватной противоболевой терапии чрезвычайно важны анамнез и тщательно проведенное обследование для выявления причины развития боли.

Очень важно учитывать, что боль у женщин практически всегда, особенно при локализации опухоли в области малого таза, имеет эмоциональную окраску. Поэтому еще до начала терапии важно обсудить с пациенткой цель и методы терапии, необходимость и возможность соблюдения рекомендаций по временному и дозовому режимам приема препаратов, а также меры, направленные на предупреждение возможных осложнений, поскольку основной целью терапии хронического болевого синдрома остается улучшение качества жизни пациентов.

Согласно клиническим рекомендациям, порядок назначения обезболивающей терапии должен соответствовать ступенчатой шкале обезболивания Всемирной организации здравоохранения. Лечение боли слабой интенсивности (1-й уровень обезболивающих препаратов по критериям Всемирной организации здравоохранения) проводят с использованием неопиоидных анальгетиков, таких как парацетамол, или НПВС. При их длительном применении необходима профилактика гастроинтестинальных осложнений (таких как повреждение слизистой оболочки желудка), а при высоком риске кровотечений (контактные кровотечения, увеличение объема и длительности менструации, эрозивный гастрит или язвенная болезнь) требуются осторожность и тщательное активное наблюдение. Принимаемый пациенткой ибупрофен 200 мг – неселективный препарат группы НПВС для приема внутрь – в режиме каждые 6 ч был недостаточно эффективен. Отсутствие эффекта может быть обусловлено как особенностями фармакокинетики НПВС, так и несоблюдением

пациенткой режима приема препарата или индивидуальным порогом болевой чувствительности. Нарушение функции почек в большинстве случаев коррелирует с концентрацией НПВС в плазме. Метаболизм НПВС происходит в печени, и нарушение ее функции может изменить биодоступность препаратов. Снижение функции печени в результате заболевания, химиотерапии, лучевой терапии может нарушить метаболизм НПВС, что потребует редукции дозы НПВС. В свою очередь, экскреция НПВС почками может ингибировать клубочковую экскрецию других препаратов.

В то же время такие симптомы, как слабость, потеря аппетита при стабильной массе тела, нарушения сна, у женщин могут быть и проявлениями депрессии, и симптомами заболевания, и осложнениями противоопухолевой терапии. В этих ситуациях могут помочь, помимо лекарственной терапии, методы психологической поддержки.

Наиболее сложно лечение нейрогенной боли, связанной с опухолевой инфильтрацией, паранеопластическим процессом, полинейропатией при терапии цитостатиками или осложнениями лучевого лечения, поскольку такая боль плохо отвечает на терапию опиоидами. Хроническая нейрогенная боль может вызвать психологические проблемы, требующие соответствующего внимания. При компрессии нервов в этих ситуациях может обсуждаться применение кортикостероидов.

У большинства пациентов со злокачественными опухолями удовлетворительный обезболивающий эффект достигается при проведении противоопухолевого лечения, системного обезболивания и других неинвазивных методов, включая психологические и реабилитационные методы воздействия. Проведение противоопухолевой лекарственной и/или лучевой терапии может привести к уменьшению размеров опухоли и, как следствие, к последующему уменьшению боли. К сожалению, до последних лет в клинических исследованиях достаточно редко оценивали эффективность различных режимов лекарственной терапии в аспекте достижения противоболевого эффекта при хроническом болевом синдроме у женщин со злокачественными

ми новообразованиями репродуктивной системы. Сейчас ситуация иная. Редко встретишь крупное международное рандомизированное клиническое исследование, в котором наряду с оценкой эффективности и безопасности лекарственных средств не оценивали бы качество жизни пациентов в процессе терапии и, прежде всего, возможность купирования или уменьшения интенсивности болей.

Лучевая терапия эффективна при хроническом болевом синдроме различного генеза, преимущественно при опухолях, чувствительных к воздействию лучевой терапии, при костных метастазах, в меньшей степени – при болевом синдроме, обусловленном компрессией опухолью крупных нервов или сосудов.

Хронический болевой синдром существенно снижает качество жизни пациента и нередко является важным клиническим признаком прогрессирования заболевания. Выбор терапии острого или хронического болевого синдрома зависит от многих причин, включая индивидуальный порог болевой чувствительности, особенности метаболизма пациента.

Тафалгин, инновационный препарат, позволяет достичь противоболевого эффекта у пациентов с хроническим болевым синдромом в короткие сроки и продолжить лечение амбулаторно. Тафалгин можно рекомендовать пациентам с хроническим болевым синдромом, обусловленным как злокачественной опухолью женских репродуктивных органов, так и осложнениями ранее проведенной противоопухолевой терапии. Препарат удобен в применении, его введение не требует профессиональных навыков. Введению препарата подкожно может быть обучен и пациент, и его близкие, осуществляющие уход за пациентом.

Безусловно, дальнейшее обсуждение клинических наблюдений с оценкой эффективности и безопасности Тафалгина в повседневной клинической практике у пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации и хроническим болевым синдромом позволит более точно обозначить контингент пациентов, у которых использование препарата будет наиболее эффективно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Caraceni A., Shkondra M. Cancer pain assessment and classification. *Cancers* (Basel) 2019;11(4):510. DOI: 10.3390/cancers11040510
2. International Association for the Study of Pain (IASP); 1992. Available at: <http://www.iasp-pain.org>.
3. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization, 2018.
4. Paice J.A., Bell R.F., Kalso E.A., Soyyanwo O.A. *Cancer Pain: From Molecules to Suffering*. IASP Press, 2010.
5. Косоруков В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р. и др. Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(2):89–107. Kosorukov V.S., Abuzarova G.R., Zakharochkina E.R. et al. Tafalgin: an innovative tetrapeptide for subcutaneous administration: a review of the results of phase I and II clinical trials. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(2):89–107. (In Russ.)

6. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзелева О.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2022;11(5):38–48.
Abuzarova G.R., Kosorukov V.S., Gamzeleva O.Yu. et al. Efficacy and safety of tafalgin in patients with oncological pain. Results of an open-label, multicenter, randomized clinical trial. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. Journal named after P.A. Herzen* 2022;11(5):38–48. (In Russ.)
7. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised guideline. Integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6(R2). 2016. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf.
8. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent* 2014;81(3):14–8.
9. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline. Statistical principles for clinical trials. E9. 1998. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf.
10. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 79 от 3 ноября 2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза». Астана. Доступно по: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411924/cncd_21112016_79.
Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 79 dated November 3, 2016 “Approval of the Rules of Good Clinical Practice for the Eurasian Economic Union”. Astana. Available at: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411924/cncd_21112016_79. (In Russ.)
11. Коллегия Евразийской экономической комиссии. Рекомендация № 19 от 03 ноября 2020 г. «О Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов». Москва. Доступно по: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01427633/err_06112020_1.
Board of the Eurasian Economic Commission. Recommendation No. 19 dated November 03, 2020 “Guidelines for the application of biostatistics principles in clinical trials”. Moscow. Available at: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01427633/err_06112020_1. (In Russ.)
12. Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Клинические рекомендации. 2016. Доступно по: https://b67c110e-c342-4f509588-194d66f0d842.filesusr.com/ugd/b488e5_3a5e5299af1645fda81a3cf6d5f2cdd6.pdf.
Chronic pain syndrome in adult patients requiring palliative care. Clinical guideline. 2016. Available at: https://b67c110e-c342-4f509588-194d66f0d842.filesusr.com/ugd/b488e5_3a5e5299af1645fda81a3cf6d5f2cdd6.pdf. (In Russ.)

Вклад авторов

М.М. Константинова, Р.М. Палтуев: разработка концепции статьи, получение и анализ данных, написание, редактирование, проверка и утверждение статьи.

Authors' contributions

M.M. Konstantinova, R.M. Paltuev: developing the concept of the article, obtaining and analyzing data, writing, editing, checking and approving the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>

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 и правил биоэтики. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed written informed consent for the publication of medical information.

Статья поступила: 14.04.2023. Принята к публикации: 15.05.2023.

Article submitted: 14.04.2023. Accepted for publication: 15.05.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-99-111



Прогнозирование исхода циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичника

М.Г. Яковлева¹, Т.В. Городнова¹, Х.Б. Котив¹, О.А. Смирнова¹, О.Е. Лавринович¹, Н.А. Микая¹, Ю.Н. Трифанов¹, К.Д. Гусейнов¹, Е.В. Бахидзе^{1,2}, И.Е. Мешкова¹, А.С. Хаджимба^{3,4}, К.С. Козырева¹, М.А. Шагал¹, С.А. Тятков¹, Д.В. Оконечникова¹, Е.А. Ульрих^{1,2,5}, А.Ф. Урманчиева^{1,2}, 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;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Мария Георгиевна Яковлева yakovleva.maria.g@gmail.com

Введение. Более 80 % случаев рака яичников выявляют на III–IV стадии. Одним из важнейших прогностических факторов является выполнение циторедуктивной операции без остаточной опухоли.

Цель исследования – определить критерии отбора больных распространенным раком яичника для выполнения циторедуктивных операций.

Материалы и методы. В исследование включены 190 пациенток с раком яичников IIB–IVB стадий, проходивших лечение в условиях онкогинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с августа 2017 г. по сентябрь 2020 г. Распространенность опухолевого процесса оценивалась по результатам магнитно-резонансной томографии малого таза, компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости и диагностической лапароскопии. Оценку индекса перитонеального канцероматоза (PCI) проводили по P. Sugarbaker. Исход циторедуктивной операции определяли по размеру остаточной опухоли: полная – без макроскопически определяемой опухоли, оптимальная – остаточная опухоль ≤1 см, неоптимальная – остаточная опухоль >1 см.

Результаты. Полная или оптимальная циторедукция достигнута в 72,6 % случаев (48,9 % (93/190) и 23,7 % (45/190) соответственно), неоптимальная – в 22 % (42/190) случаев, в 5 % (10/190) случаев выполнена только диагностическая лапароскопия из-за распространенности опухолевого процесса. Значение PCI колебалось от 0 до 35 баллов, медиана составила 4 (2; 11) балла. В группе оптимальных циторедукций PCI составлял от 0 до 19 баллов, медиана – 3 (2; 6) балла, в группе неоптимальных – от 5 до 35 баллов, медиана – 19,5 (15; 23) балла ($p < 0,0001$, критерий Манна–Уитни). При PCI >20 в представленной выборке операции были неоптимальными. Оптимальная точка PCI, при котором вероятность выполнения оптимальной циторедукции была наибольшей, статистически составила 9,5 балла (чувствительность 92,1 %, специфичность 86,2 %, общая точность 87,4 %).

Основной причиной неоптимальных вмешательств ($n = 52$) были диффузный карциноматоз брыжейки и стенок тонкой кишки – 73 % (38/52), карциноматоз гепатодуоденальной зоны – 9 % (5/52), и в 16 % (9/52) случаев отмечались другие нерезектабельные проявления (неудаляемые конгломераты парааортальных, внутригрудных лимфатических узлов, инвазия в поджелудочную железу, поражение плевры, метастазы в легких).

Результаты предоперационной оценки лучевыми методами диагностики и интраоперационной ревизии были сопоставимы в 60,5 % (115/190) случаев.

Чувствительность рентгенологических методов диагностики при выявлении поражения тонкой кишки составила 23,7 %, специфичность – 90 %; чувствительность лапароскопической диагностики – 93,3 %, специфичность – 100 %. В оценке поражения гепатодуоденальной зоны преимущество принадлежит лучевым методам диагностики: чувствительность компьютерной томографии составила 66,7 %, специфичность – 97 %, а чувствительность диагностической лапароскопии – 0 %.

Выводы. Определение высокой суммы баллов при оценке индекса перитонеального карциноматоза, выявление поражения гепатодуоденальной зоны, диагностируемое преимущественно лучевыми методами визуализации, выявление диффузного поражения тонкой кишки, определяемое преимущественно при лапароскопической диагностике, снижают частоту неоптимальных циторедуктивных операций с 67 до 13 %.

Ключевые слова: рак яичников, индекс перитонеального карциноматоза, циторедуктивные операции

Для цитирования: Яковлева М.Г., Городнова Т.В., Котив Х.Б. и др. Прогнозирование исхода циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичника. Опухоли женской репродуктивной системы 2023; 19(1):99–111. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-18-1-99-111

Predicting the outcome of cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer

M.G. Yakovleva¹, T.V. Gorodnova¹, Kh. B. Kotiv¹, O.A. Smirnova¹, O.E. Lavrinovich¹, N.A. Mikaya¹, Yu. N. Trifanov¹, K.D. Guseynov¹, E.V. Bakhidze^{1,2}, I.E. Meshkova¹, A.S. Khadjimba^{3, 4}, K.S. Kozyreva¹, M.A. Shagal¹, S.A. Tyatkov¹, D.V. Okonechnikova¹, E.A. Ulrich^{1, 2, 5}, A.F. Urmancheeva^{1, 2}, I.V. Berlev^{1, 2}

¹N.N. Petrov Research Institute 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;

³Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia; 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

⁵V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Maria Georgievna Yakovleva yakovleva.maria.g@gmail.com

Background. More than 80 % of cases ovarian cancer are detected at stage III–IV. One of the most important predictive factors is the cytoreductive surgery without residual tumor.

Aim. To determine the selection criteria for cytoreductive surgery in the advanced ovarian cancer patients.

Materials and methods. The study included 190 primary IIB–IV stage ovarian cancer patients who underwent surgical treatment in the oncogynecological department of the N.N. Petrov NMRC on Oncology in the period from August 2017 to August 2020. All patients underwent pelvic magnetic resonance imaging, chest and abdominal computed tomography, and diagnostic laparoscopy. Assessment of the peritoneal carcinomatosis index (PCI) was performed according to P. Sugarbaker. The outcome of cytoreductive surgery was determined by the size of the residual tumor: complete – without a macroscopically detectable tumor, optimal – residual tumor ≤ 1 cm, suboptimal – residual tumor ≥ 1 cm.

Results. The complete or optimal cytoreduction achieved in 72.6 % of cases (48.9 % (93/190) and 23.7 % (45/190), respectively), suboptimal in 22 % (42/190) of cases, 5 % (10/190) only a diagnostic laparoscopy due to the initial underestimation of the tumor dissemination. In the entire sample PCI value ranged from 0 to 35 points, the median was 4 points (2; 11). In the group of optimal cytoreductions PCI ranged from 0 to 19 points, median – 3 points (2; 6), in the group of suboptimal from 5 to 35 points, median – 19.5 points (15; 23) ($p < 0.0001$, Mann–Whitney test). No optimal cytoreduction was performed in PCI > 20 points. The optimal cut-off PCI point was 9.5 points (sensitivity 92.1 %, specificity 86.2 %, overall accuracy 87.4 %), if PCI ≤ 9 points – the operation will be hypothetically optimal, if PCI ≥ 10 then hypothetically suboptimal.

The main cause of non-optimal interventions ($n = 52$) were: diffuse carcinomatosis of the small bowel and its mesentery – 73 % (38/52), carcinomatosis of the hepatoduodenal zone – 9 % (5/52) and a total of 16 % (9/52) were other non-resectable tumors (para-aortal, intrathoracic lymph nodes, invasion of the pancreas or pleura, lung metastases).

Radiation diagnostic and intraoperative revision were comparable in 60.5 % (115/190) of cases.

The sensitivity of radiological diagnostic methods in detecting of the small intestine lesions was 23.7 %, the specificity was 90 %, while for laparoscopic diagnostics, the sensitivity in detecting of the small intestine lesions was 93.3 %, and the specificity was 100 %. In assessing of carcinomatosis of the hepatoduodenal zone, the advantage belongs to radiation diagnostic methods: the sensitivity of computed tomography was 66.7 %, the specificity was 97 %, while the sensitivity of diagnostic laparoscopy was 0 %.

Conclusions. Determination of a high score in assessing the index of peritoneal carcinomatosis, detection of damage to the hepatoduodenal zone, diagnosed mainly by radiation imaging methods, detection of diffuse lesions of the small intestine, determined mainly by laparoscopic diagnosis reduces the frequency of suboptimal cytoreductive operations from 67 % to 13 %.

Keywords: ovarian cancer, peritoneal carcinosis index, debulking surgery

For citation: Yakovleva M.G., Gorodnova T.V., Kotiv Kh.B. et al. Predicting the outcome of cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer. Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(1):99–111. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-99-111

Введение

Рак яичника (РЯ) занимает 7-е место в структуре онкологической заболеваемости и 1-е место по смертности среди онкогинекологических заболеваний. Лишь 13 % случаев РЯ диагностируются на I–II стадиях, 87 % выявляются на III–IV стадиях [1].

Наиболее важным фактором, влияющим на выживаемость больных распространенным РЯ, является выполнение циторедуктивной операции в полном или оптимальном объеме [2–5].

Оценка распространенности опухолевого процесса и степени выраженности перитонеального карциноматоза на предоперационном этапе играет ведущую роль в планировании лечения пациенток с распространенным РЯ. В оценке перитонеального карциноматоза не существует общепринятого эталонного метода обследования, а результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ) и совмещенной с КТ позитронно-эмиссионной томографии демонстрируют схожую эффективность при наличии определенных недостатков. При КТ отмечается низкая чувствительность в диагностике мезентериального карциноматоза и в обнаружении очагов размерами <5 мм [6, 7]. МРТ имеет определенные недостатки, связанные прежде всего с наличием артефактов от перистальтики кишечника, затрудненной диагностикой при выраженном асците, относительно длительным временем сканирования, чувствительностью к движениям пациента [8, 9]. Совмещенная с КТ позитронно-эмиссионная томография демонстрирует недостатки в виде выявления ложноположительных признаков карциноматоза по стенке кишки (что связано с физиологическим накоплением фтордезоксиглюкозы в кишке и в ряде случаев приводит к переоценке распространенности заболевания), однако показывает преимущества при выявлении поражения плевры и наличия метастазов в лимфатических узлах нормального размера [10, 11].

Ряд исследователей продемонстрировали преимущества применения диагностической лапароскопии на этапе планирования циторедуктивной операции, что позволяет уточнить объем предстоящей операции или избежать эксплоративной лапаротомии в ситуациях, когда выполнение оптимальной операции невозможно [12–14].

Несмотря на многообразие и качество методов предоперационного обследования, единые критерии для определения тактики лечения пациенток с распространенным РЯ не определены и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования – определить критерии отбора больных распространенным РЯ для выполнения циторедуктивных операций.

Материалы и методы

В исследование включены 190 пациенток с РЯ IVB–IVC стадий, проходивших лечение в условиях онко-

гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с августа 2017 г. по сентябрь 2020 г. (табл. 1). Все пациентки после детального ознакомления с целями, задачами и дизайном исследования подписали текст информированного согласия. Получено одобрение локального этического комитета на проведение исследования.

Всем пациенткам на амбулаторном этапе проводилось обследование в следующем объеме: МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием; КТ органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным и пероральным контрастированием; колоноскопия; эзофагогастродуоденоскопия для исключения опухоли желудочно-кишечного тракта как первичного источника карциноматоза и оценки инвазии опухоли малого таза в стенку ректосигмоидного отдела толстой кишки для планирования циторедуктивной операции; маммография или ультразвуковое исследование молочных желез для исключения опухоли молочной железы как первичного источника карциноматоза; анализ крови на уровень маркера СА-125; анализ крови на наличие мутации в генах *BRCA1/BRCA2*.

Возможность выполнения циторедуктивной операции основывалась на результатах лучевых методов диагностики, а также на основании оценки резектабельности при диагностической лапароскопии. Диагностическая лапароскопия и оценка возможности выполнения первичной циторедуктивной операции выполнялись при статусе ECOG 0–1, ASA 1–2 (ASA 3 только при ECOG 0). В остальных случаях выполняли трепанобиопсию опухоли под ультразвуковой навигацией для гистологической верификации процесса и начала неoadьювантной химиотерапии.

Потенциально неудаляемыми очагами на этапе планирования операции считались:

- паренхиматозные метастазы в печени или легких;
- поражение наддиафрагмальных лимфатических узлов;
- поражение плевры;
- наличие очагов карциноматоза или лимфаденопатии в области воротной вены;
- поражение лимфатических узлов парааортальной или паракавальной групп выше уровня почечных сосудов;
- поражение лимфатических узлов парааортальной или паракавальной групп размерами >2 см, подрастающее к нижней полой вене и аорте;
- диффузное поражение стенки и брыжейки тонкой кишки, требующее резекции >1,5 м кишки;
- инфильтративные изменения в области корня брыжейки кишки;
- поражение малого сальника (печеночно-желудочной, печеночно-дуоденальной, печеночно-пищеводной, печеночно-диафрагмальной связки);

Таблица 1. Характеристика пациенток, включенных в исследование, $n = 190$ **Table 1.** Characteristics of patients included in the study, $n = 190$

Показатель Parameter	Значение Value
Средний возраст, лет Mean age, years	56,55 ± 10,66
Стадия заболевания, n (%): Disease stage, n (%):	
IВ	6 (3,2)
IIА	2 (1,1)
IIВ	5 (2,6)
IIIС	96 (50,5)
IVА	3 (1,6)
IVВ	78 (41,1)
Гистологический тип, n (%): Histological tumor type, n (%):	
серозная high-grade high-grade serous	178 (93,7)
серозная low-grade low-grade serous	6 (3,2)
муцинозная mucinous	1 (0,5)
эндометриодная endometrioid	4 (2,1)
светлоклеточная clear-cell	1 (0,5)
Тип циторедуктивной операции, n (%): Type of cytoreductive surgery, n (%):	
первичная primary	45 (23,7)
интервальная interval	145 (76,3)
Объем операции, n (%): Surgery volume, n (%):	
диагностическая операция diagnostic surgery	14 (8,0)
стандартная (экстирпация матки с придатками, оментэктомия ± тазовая, парааортальная лимфаденэктомия) standard (hysterectomy, oophorectomy, omentectomy ± pelvic, paraaortic lymphadenectomy)	48 (25,0)
стандартная + перитонеумэктомия standard + peritoneumectomy	63 (33,0)
комбинированные (экстирпация матки с придатками, передняя резекция прямой кишки, перитонеумэктомия малого таза и брюшной полости, правосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя гемиколэктомия, аппендэктомия, резекция тонкой кишки, атипичная резекция печени, резекция капсулы печени, холецистэктомия, резекция диафрагмы, оментэктомия, спленэктомия, резекция поджелудочной железы) combination (hysterectomy, oophorectomy, anterior rectal resection, pelvic and abdominal peritonectomy, right hemicolectomy, left hemicolectomy, appendectomy, small bowel resection, atypical liver resection, liver capsule resection, cholecystectomy, diaphragm resection, omentectomy, splenectomy, pancreatic resection)	65 (34,0)

Исход операции по размеру остаточной опухоли, n (%): Surgery outcome evaluated by the size of the residual tumor, n (%):	
полная (r0) complete (r0)	93 (48,9)
оптимальная ($r < 1$ см) optimal ($r < 1$ cm)	45 (23,7)
неоптимальная ($r > 1$ см) suboptimal ($r > 1$ cm)	42 (22,1)
только диагностическая лапароскопия diagnostic laparoscopy only	10 (5,3)

- поражение диафрагмы вдоль аортального отверстия;
- поражение поджелудочной железы.

На этапе планирования циторедуктивной операции проводилась оценка индекса перитонеального карциноматоза (PCI) методами лучевой диагностики, при диагностической лапароскопии и по результатам интраоперационной ревизии лапаротомным доступом. Для подсчета PCI использовалась классификация, предложенная в 1998 г. Р.Н. Sugarbaker [15] и включенная в оценку распространенности при диссеминированном РЯ Европейским обществом онкогинекологов (ESGO) 2017 г., согласно которой брюшная полость делится на 13 зон:

- 0 – центральная зона: средний отдел брюшной полости, весь большой сальник, поперечно-ободочная кишка;
- 1 – правое подреберье: капсула правой доли печени, поверхность правой половины диафрагмы, правое подпеченочное пространство;
- 2 – эпигастральная область: левая доля печени, серповидная связка печени, малый сальник;
- 3 – левое подреберье: поверхность левой половины диафрагмы, хвост поджелудочной железы, желудок;
- 4 – левый фланг: нисходящая ободочная кишка, левый боковой канал;
- 5 – левая подвздошная область: левая стенка таза, сигмовидная кишка;
- 6 – малый таз: матка, яичники, маточные трубы, мочевого пузыря, дугласово пространство, прямая кишка;
- 7 – правая подвздошная область: правая стенка таза, слепая кишка, аппендикс;
- 8 – правый фланг: восходящая ободочная кишка, правый боковой канал;
- 9 – начальные отделы тощей кишки;
- 10 – дистальные отделы тощей кишки;
- 11 – начальные отделы подвздошной кишки;
- 12 – дистальные отделы подвздошной кишки.

Каждой зоне в зависимости от размера опухолевых очагов присваивается определенное количество баллов (0 – нет опухоли, 1 – очаги до 5 мм, 2 – очаги от 5 мм

до 5 см, 3 – очаги >5 см или сливающиеся инвазивные инфильтраты), и PCI суммарно может быть равен от 0 до 39 баллов. При наличии инфильтративных изменений вне зависимости от размера очага присваивается 3 балла. При выполнении МРТ органов малого таза и КТ органов брюшной полости происходит наложение пересечения зон 7 и 8, 0 и 6, 4 и 5. При оценке окончательного индекса пересекающиеся зоны не суммируются, а учитывается наибольший балл в каждой наслаивающейся зоне.

В протоколе сканирования лучевыми методами диагностики (МРТ органов малого таза с контрастированием, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием) отражаются поражение, структурные изменения яичников, размеры опухоли, их отношение к соседним органам, наличие инвазии ректосигмоидного отдела толстой кишки, мочевого пузыря, илеоцекального угла толстой кишки, стенок таза. При описании очагов карциноматоза отражаются их наличие или отсутствие в поддиафрагмальных пространствах справа и слева, поражение малого сальника, капсулы печени, ворот печени, сальниковой сумки, наличие инфильтрации стенки или брыжейки тонкой и толстой кишки, наличие внутрипросветного компонента в полых органах, отмечаются поражение брюшины правого и левого флангов, поражение большого сальника. Оцениваются поражение тазовых и забрюшинных лимфатических узлов ниже и выше уровня почечных сосудов, поражение наддиафрагмальных лимфатических узлов. Отмечаются наличие паренхиматозных метастазов, наличие и степень выраженности асцита, плеврального выпота и узловых образований по плевре.

При выполнении диагностической лапароскопии, учитывая высокую вероятность наличия спаечного процесса, обусловленного наличием очагов карциноматоза, лапароцентез осуществлялся иглой Вереша в точке Палмера (в левом подреберье на 1,5–2,0 см ниже края реберной дуги по среднеключичной линии) или выполнением мини-лапаротомии по Хассону для установки 10 мм троакара для оптической системы. После инсуффляции углекислого газа до интраабдоминального давления 12–14 мм рт. ст. устанавливались дополнительные 5 мм троакары в правой и левой подвздошной областях и в надлобковой области. Проводилась ревизия брюшной полости и малого таза с оценкой поражения париетальной и висцеральной брюшины, отмечались локализация и размеры карциноматозных узлов, оценка PCI, наличие неудаляемых очагов. При отсутствии стандартных критериев неоперабельности (диффузный перитонеальный карциноматоз, инфильтрированная брыжейка и стенка кишки, поражение ворот печени) предпринималась попытка выполнения оптимальной циторедуктивной операции.

Статистическая обработка данных исследования была выполнена с применением программы Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 7.0 (StatSoft Inc., США). Для описания разных значений категориальных данных приведены абсолютные частоты и доли в процентах от общего числа наблюдений, анализ категориальных данных проводился с использованием таблиц сопряженности, критерия χ^2 или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений). При проведении множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критериев Колмогорова–Смирнова или Шапиро–Уилка. Количественные переменные описаны через минимальное и максимальное значения, среднее значение и стандартное отклонение или при помощи медианы, 25-го и 75-го квартилей (в случае распределения, отличного от нормального). Для сравнения влияния методов лечения (в группах) по нормально распределенным данным использовался критерий ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличалось от нормального, использовались критерий Манна–Уитни (в случае 2 групп) или Краскела–Уоллиса (в случае 3 и более групп). Построение прогностических моделей проводилось методом бинарной логистической регрессии, качество полученных моделей оценивалось с помощью ROC-анализа. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95 % уровень значимости).

Результаты

Анализ исходов циторедуктивных операций. Все пациентки, направленные на проведение циторедуктивной операции, имели удовлетворительное общее состояние, 0–1 балл по классификации ECOG. Все пациентки, включенные в исследование, не имели противопоказаний к хирургическому лечению по сопутствующей патологии и в соответствии с анестезиологическими рисками, статус по классификации ASA II имел место у 53 % (101/190), ASA III – у 47 % (89/190).

В 23,7 % (45/190) случаев выполнена первичная циторедуктивная операция, в 76,3 % (145/190) случаев операция проводилась после неoadьювантной химиотерапии. Цель хирургии – выполнение полной или оптимальной циторедукции – достигнута в 72,6 % случаев (48,9 % (93/190) и 23,7 % (45/190) соответственно). Неоптимальные операции с остаточной опухолью >1 см проведены в 22 % (42/190) случаев в связи с недооценкой степени распространения, в 5 % (10/190) случаев остановились на этапе диагностической лапароскопии (рис. 1).

Оценка PCI как предиктора исхода циторедуктивной операции. Значение PCI во всей выборке варьировало от 0 до 35 баллов, медиана составила 4 (2; 11) балла.

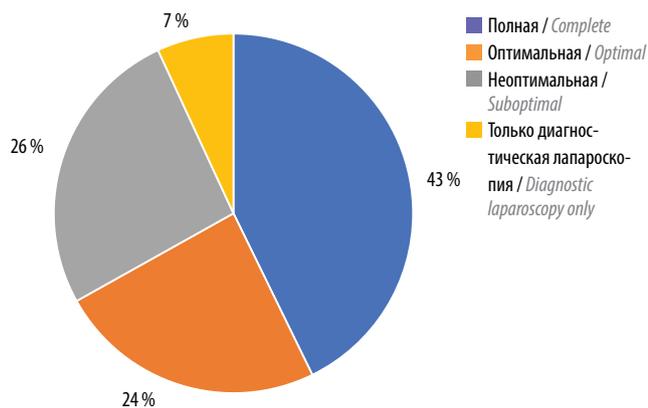


Рис. 1. Распределение проведенных операций по размеру остаточной опухоли у пациенток с распространенным раком яичников

Fig. 1. Distribution of surgeries by the size of the residual tumor in patients with advanced ovarian cancer

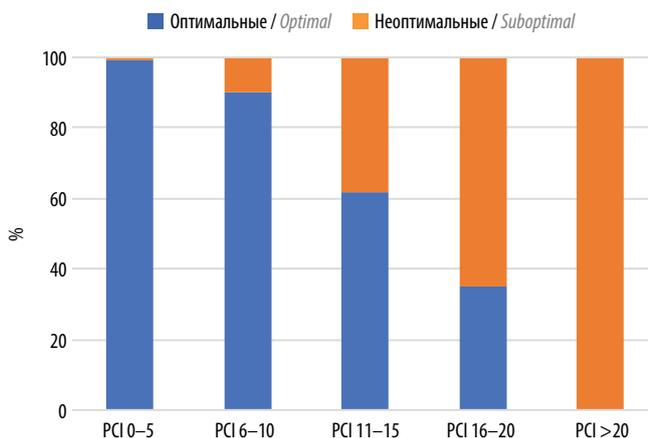


Рис. 2. Частота оптимальных и неоптимальных циторедукций в зависимости от индекса перитонеального карциноматоза у пациенток с распространенным раком яичников

Fig. 2. Frequency of optimal and suboptimal cytoreductions depending on the peritoneal cancer index in patients with advanced ovarian cancer

Значения PCI в группе оптимальных циторедукций варьировали от 0 до 19 баллов, медиана оставила 3 (2; 6) балла. Значения PCI в группе неоптимальных операций варьировали от 5 до 35 баллов, медиана составила 19,5 (15; 23) балла. Показатель PCI значимо различался в группах с неоптимальными и оптимальными операциями ($p < 0,0001$, критерий Манна–Уитни). При сумме баллов от 0 до 15 частота выполнения оптимальных операций составляла от 62 до 99 %, при этом при индексе >16 баллов не превышала 35 %. При сумме баллов >20 не было выполнено ни одной оптимальной циторедукции (рис. 2).

При оценке порогового значения PCI оптимальной точкой отсечения стало значение 9,5 балла. При использовании этого значения достигаются чувствительность 92,1 %, специфичность 86,2 %, общая точность 87,4 %. Следовательно, если у пациентки PCI ≤ 9 баллов, операция будет предположительно оптимальной

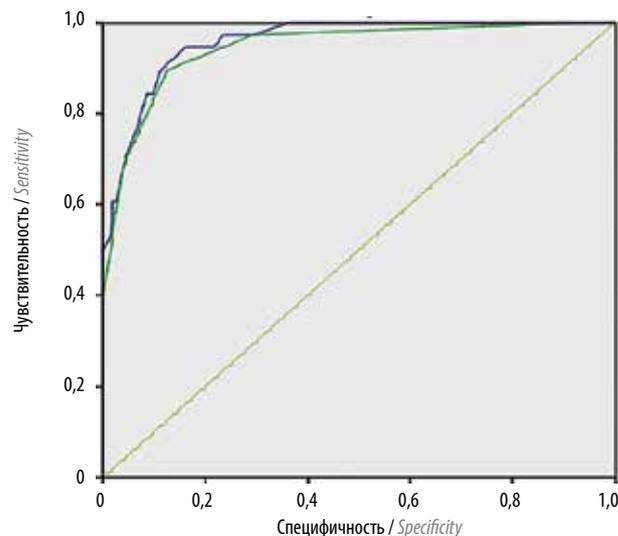


Рис. 3. Прогностическая значимость оценки PCI в определении исхода циторедуктивной операции

Fig. 3. Prognostic value of PCI for predicting the outcome of cytoreductive surgery

с точностью 87,4 %. Если PCI составляет ≥ 10 баллов, операция будет предположительно неоптимальной с точностью 87,4 % (рис. 3).

Индекс карциноматоза у пациенток с первичными и интервальными операциями значимо не различался ($p = 0,24$, критерий Манна–Уитни). У пациенток с первичной циторедукцией PCI варьировал от 0 до 19 баллов, медиана составила 4 (2; 8) балла, при интервальной циторедукции значение показателя менялось в пределах от 0 до 35 баллов, медиана составляла 5 (2; 15) баллов.

Для оценки прогностической значимости показателя PCI был проведен ROC-анализ. В качестве меры прогностической ценности использована площадь под кривой, показатель составил 0,958, что свидетельствует о высокой прогностической ценности использования значений PCI для попытки предсказания исхода циторедуктивной операции.

Отдельно проанализирована группа пациенток, которым оценка PCI проводилась лучевыми методами диагностики или при помощи диагностической лапароскопии на 1-м этапе. Первичное диагностическое или лечебное хирургическое вмешательство на момент постановки диагноза выполнено 46,2 % (88/190) пациенток. Среди них 25 % (22/88) пациенток первичная лапаротомная операция выполнена только на основании лучевых методов диагностики без диагностической лапароскопии. PCI в данной группе варьировал от 0 до 13 баллов, медиана составила 2 (0; 3) балла. У 75 % (66/88) пациенток решение о возможности выполнения циторедуктивной операции основывалось на совокупности результатов лучевой диагностики и диагностической лапароскопии, при этом PCI по данным лучевых методов диагностики варьировал от 0 до 32 баллов, медиана составила 13 (6; 18) баллов.

Группы значительно различались по PCI, $p < 0,001$ (критерий Манна–Уитни), что объясняет различную хирургическую тактику.

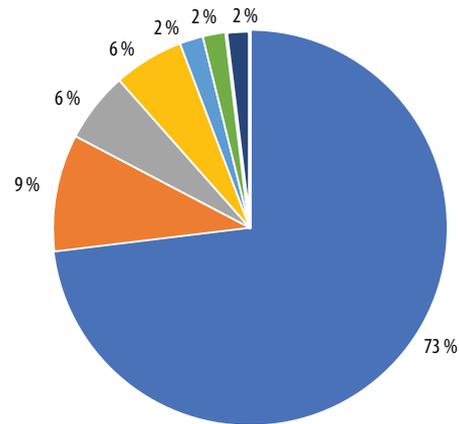
Среди пациенток, направленных на диагностическую лапароскопию на 1-м этапе, 35 % (23/66) выполнена первичная циторедуктивная операция, остальные направлены на проведение неoadъювантной химиотерапии в связи с наличием нерезектабельных очагов. Стоит отметить, что среди пациенток, направленных на диагностическую лапароскопию на 1-м этапе, у 28 % нерезектабельные очаги были выявлены только по данным лапароскопии и не выявлены лучевыми методами диагностики, а у 33 %, наоборот, степень перитонеального распространения была переоценена лучевыми методами диагностики. Таким образом, выполнение диагностической лапароскопии позволило скорректировать тактику первичного лечения у 61 % пациенток.

Анализ причин выполнения неоптимальных циторедуктивных операций. Среди 52 операций с остаточной опухолью >1 см основными причинами неоптимальных вмешательств были диффузное поражение стенки и брыжейки тонкой кишки – 73 % (38/52) случаев, поражение гепатодуоденальной зоны – 9 % (5/52) случаев; остальные поражения, такие как неудалимые конгломераты парааортальных и внутригрудных лимфатических узлов, прорастание поджелудочной железы, поражение плевры, метастазы в легком, суммарно составили 16 % (9/52).

Поражение наддиафрагмальных лимфатических узлов, плевры, паренхиматозные метастазы не оценивались интраоперационно, и наличие этих поражений как причина неоптимальных операций устанавливалось по результатам контрольного обследования при их характеристиках, соответствующих метастатическому поражению по критериям, соответствующим остаточной опухоли, превышающей 1 см (рис. 4).

PCI не всегда был ориентиром для оценки исхода циторедуктивной операции. В подгруппе неоптимальных операций по причине поражения тонкой кишки PCI варьировал в пределах от 5 до 35 баллов, медиана составила 19,5 (15; 23) балла. В подгруппе неоптимальных по причине поражения гепатодуоденальной зоны PCI варьировал в пределах от 3 до 18 баллов, медиана составила 11,5 (8; 15) балла. В подгруппе неоптимальных операций по другим причинам PCI варьировал в пределах от 0 до 6 баллов, медиана составила 2,5 балла. Подгруппы по этому показателю значительно различались ($p < 0,0001$, критерий Краскела–Уоллиса) (рис. 5).

Сравнительный анализ информативности лучевых методов диагностики и диагностической лапароскопии в оценке степени распространенности опухолевого процесса. При оценке степени перитонеального распространения по данным сопоставления лучевых методов диагностики и интраоперационной ревизии отмечено,



- Тонкая кишка / Small intestine
- Конгломераты регионарных лимфатических узлов / Conglomerates of regional lymph nodes
- Плевра / Pleura
- Паренхиматозные метастазы / Parenchymal metastases
- Гепатодуоденальная зона / Hepatoduodenal zone
- Наддиафрагмальные лимфатические узлы / Supradiaphragmatic lymph nodes
- Поджелудочная железа / Pancreas

Рис. 4. Поражения органов как основные причины выполнения неоптимальных операций у пациенток с распространенным раком яичников
Fig. 4. Organ damage as the main causes of suboptimal surgeries in patients with advanced ovarian cancer

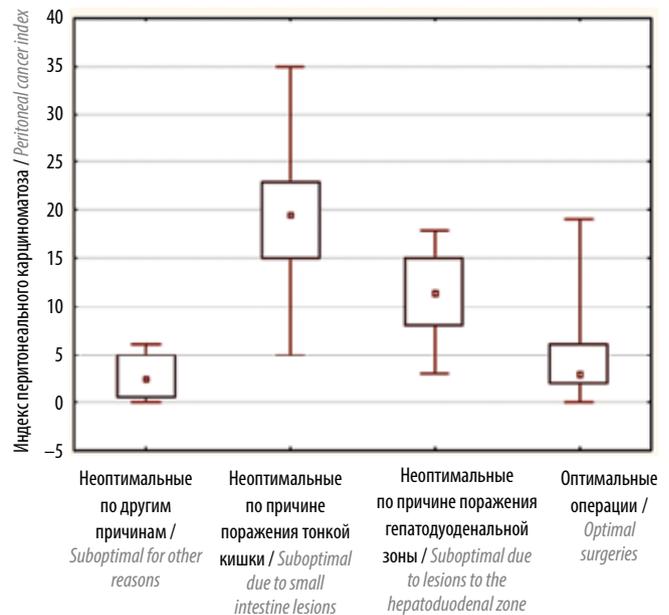


Рис. 5. Распределение больных распространенным раком яичников по PCI в группах оптимальных и неоптимальных операций
Fig. 5. Distribution of patients with advanced ovarian cancer by their PCI in groups of optimal and suboptimal surgeries

что при наличии очагов карциноматоза только в большем сальнике или по брюшине малого таза данные совпадали в 100 % случаев. При поражении брюшины верхних отделов брюшной полости показатели

Таблица 2. Чувствительность и специфичность лучевых методов диагностики и диагностической лапароскопии в выявлении поражения зон, являющихся основными причинами выполнения неоптимальных операций у пациенток с распространенным раком яичников
Table 2. Sensitivity and specificity of diagnostic radiology and diagnostic laparoscopy for the detection of lesions in the areas responsible for suboptimal surgery in patients with advanced ovarian cancer

Зона Zone	Наличие поражения Presence of lesions	Лучевые методы диагностики (n = 190) Diagnostic radiology (n = 190)				Диагностическая лапароскопия (n = 77) Diagnostic laparoscopy (n = 77)				
		Выявлено Detected	Не выявлено Not detected	Se, %	Sp, %	Выявлено Detected	Не выявлено Not detected	Не проводилось Not performed	Se, %	Sp, %
Гепатодуоденальная зона Hepatoduodenal zone	15/190	10	5	66,7	97,14	0	10	5	0	100
Поражение тонкой кишки Lesions to the small intestine	38/190	9	29	23,7	90,1	14	1	23	93,3	100

Примечание. Se – чувствительность; Sp – специфичность.
Note. Se – sensitivity; Sp – specificity.

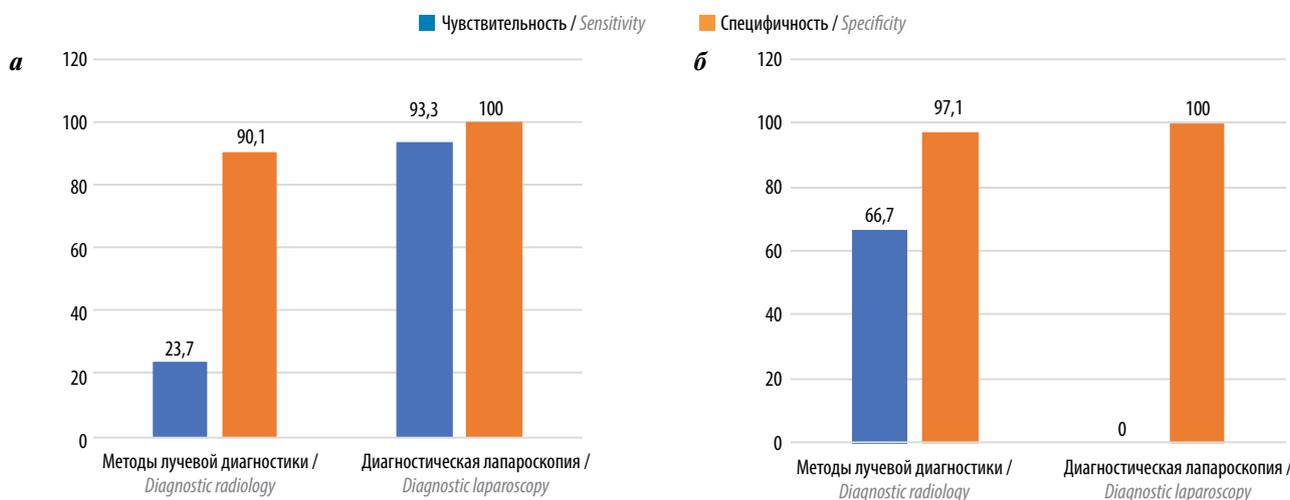


Рис. 6. Чувствительность и специфичность лучевых методов диагностики и диагностической лапароскопии в выявлении поражения зон, являющегося основной причиной выполнения неоптимальных операций у пациенток с распространенным раком яичников: а – поражение тонкой кишки; б – поражение гепатодуоденальной зоны

Fig. 6. Sensitivity and specificity of diagnostic laparoscopy and diagnostic radiology for the detection of lesions in the areas responsible for suboptimal surgery in patients with advanced ovarian cancer: а – lesion to the small bowel; б – lesion to the hepatoduodenal zone

совпадали в 60,5 % (115/190) случаев, в 19 % (36/190) случаев степень распространения методами лучевой диагностики была недооценена, в 20,5 % (39/190) – переоценена. Чувствительность метода составила 76,2 %, специфичность – 65,8 %.

Наибольшие трудности в выявлении поражения зафиксированы для 2 зон: поражение брыжейки и стенок тонкой кишки и поражение гепатодуоденальной зоны (табл. 2).

Частота неоптимальных операций у пациенток, которым не выполнялась диагностическая лапароскопия перед циторедуктивной операцией, составила 67 % (35/52).

Основной причиной неоптимальных операций у пациенток, которым не была выполнена диагностическая лапароскопия, стало диффузное поражение тонкой кишки.

Частота неоптимальных операций у пациенток, которым выполнялась диагностическая лапароскопия перед циторедуктивной операцией, составила 33 % (17/52), при этом 10/17 операций были прекращены только на диагностическом этапе во избежание эксплоративной лапаротомии. Таким образом, лишь в 13 % (7/52) случаев диагностическая лапароскопия не помогла избежать неоптимального вмешательства по сравнению с 67 % при отсутствии диагностической лапароскопии.

Основной причиной неоптимальных операций у пациенток, которым была выполнена диагностическая лапароскопия перед циторедукцией, стало поражение гепатодуоденальной зоны (4/7), неудаляемое поражение регионарных лимфатических узлов (2/7), в 1 случае при диагностической лапароскопии не диагностировано поражение тонкой кишки из-за ограниченной визуализации в связи со спаечным процессом и размерами опухоли яичников.

Нами оценена диагностическая значимость лучевых методов диагностики и диагностической лапароскопии для выявления поражений тонкой кишки, гепатодуоденальной зоны, поджелудочной железы, так как была возможность сопоставить данные лучевых методов диагностики и интраоперационной ревизии. Диагностическая значимость выявления поражения остальных зон, указанных причиной неоптимальных операций, устанавливалась на основании данных контрольного обследования. Диагностическая значимость выявления поражения регионарных лимфатических узлов не оценивалась, так как системная лимфаденопатия при распространенном РЯ не выполнялась, проводилось удаление макроскопически измененных лимфатических узлов. В случае наличия неудаляемых конгломератов, инфильтрирующих сосуды, данное поражение отмечалось в протоколе как причина неоптимальной операции.

При оценке выявления поражения тонкой кишки среди 190 пациенток данное проявление наблюдалось в 38 случаях. Поражение по данным КТ было обнаружено у 24 пациенток, при этом только у 9 из них правильно. У 29 пациенток интраоперационно выявлено поражение тонкой кишки, не визуализированное по данным КТ. Чувствительность выявления данного поражения методами лучевой диагностики составила 23,7 %, специфичность – 91 % (рис. 6).

Диагностическая лапароскопия перед циторедукцией выполнялась 77 из 190 пациенток. Поражение тонкой кишки выявлено у 14/15 пациенток, имеющих поражение тонкой кишки. Чувствительность диагностической лапароскопии в выявлении поражения тонкой кишки составила 93,3 %, а специфичность – 100 % (см. рис. 6). Остальным 23/38 пациенток, имеющих поражение тонкой кишки, диагностическая лапароскопия не проводилась, что стало причиной выполнения неоптимальной операции.

При оценке выявления поражения гепатодуоденальной зоны интраоперационно поражение данной зоны отмечено у 15/190 пациенток. По данным КТ поражение было зафиксировано у 15 пациенток, при этом у 10 поражение подтвердилось, а у 5 не подтвердилось. У 5 пациенток интраоперационно выявлено наличие поражения, не отмеченного по данным КТ. Чувствительность выявления поражения лучевыми методами диагностики составила 66,7 %, специфич-

ность – 97,2 %. Среди пациенток, которым выполнялась диагностическая лапароскопия (77/190), поражение гепатодуоденальной зоны при диагностической лапароскопии не выявлено ни в одном случае, при этом в 10 случаях поражение установлено интраоперационно. Таким образом, чувствительность диагностической лапароскопии в выявлении поражения гепатодуоденальной зоны составила 0 %, а специфичность – 100 % (см. рис. 6). Поражение гепатодуоденальной зоны в 87 % (13/15) случаев наличия поражения стало одной из или единственной причиной неоптимальной операции.

По данным нашего исследования, суммарный РСІ при лапаротомной ревизии был сопоставим с результатами диагностической лапароскопии, однако в среднем был на 2–5 баллов выше, чем по результатам лапароскопической диагностики, что в большинстве случаев не влияло на исход циторедуктивного вмешательства.

Обсуждение

Система оценки при помощи РСІ легкодоступна, воспроизводима и применима в клинической практике. Использование данного индекса не только на этапе лапаротомной ревизии, но и в момент предоперационного обследования лучевыми методами диагностики и при выполнении диагностической лапароскопии позволяет на предоперационном этапе, а не в момент операции определиться, будет ли возможно выполнение полного удаления всех опухолевых очагов.

По данным нашего исследования, при оценке РСІ в результате интраоперационной ревизии при сумме баллов от 0 до 15 частота выполнения оптимальных операций составляла от 62 до 99 %, при этом при индексе >16 баллов она не превышала 35 %. При сумме баллов >20 не было выполнено ни одной оптимальной циторедукции.

При оценке порогового значения РСІ оптимальной точкой отсечения стало значение 9,5 балла. При использовании этого значения достигаются чувствительность 92,1 %, специфичность 86,2 %, общая точность 87,4 %. При использовании этого порогового значения следует, что если у пациента РСІ ≤9 баллов, операция будет предположительно оптимальной с точностью 87,4 %. Если РСІ ≥10, операция будет предположительно неоптимальной с точностью 87,4 %.

По мере увеличения суммы баллов вероятность выполнения оптимальной операции снижалась. Однако отмечено, что неоптимальные вмешательства встречались и при исходно низком РСІ. Проанализировав полученные данные, мы установили, что не только итоговая сумма баллов РСІ, но и определенная локализация очагов поражения влияла на исход циторедуктивной операции. Так, затрудненная диагностика поражения тонкой кишки лучевыми методами диагностики

у пациенток, которым не выполнялась диагностическая лапароскопия, а также сложности в выявлении поражения гепатодуоденальной зоны при диагностической лапароскопии при суммарно невысоком общем индексе карциноматоза стали основной причиной неблагоприятных циторедуктивных исходов. В исследованиях F. Heitz и соавт. [16], M.D. Rosendahl и соавт. [17] также показано, что локализация опухолевого поражения в зоне брыжейки и стенок тонкой кишки и поражение гепатодуоденальной зоны в большей степени ассоциированы с неоптимальным исходом циторедуктивной операции, нежели степень перитонеального распространения.

Несмотря на то, что степень перитонеального распространения являлась основной причиной неоптимальных операций, в небольшой доле случаев нерезектабельное поражение было связано с инфильтративными изменениями в зоне парааортальных лимфатических узлов или наличием неудалимых паренхиматозных метастазов при суммарном низком PCI.

Сложности в планировании оптимальной циторедукции обусловлены еще и тем фактом, что величина PCI варьирует у одной и той же пациентки в зависимости от метода оценки. Таким образом, при лапаротомии индекс карциноматоза может оказаться выше в сравнении с предоперационными данными. При сопоставлении данных лучевых методов диагностики, диагностической лапароскопии и интраоперационной ревизии показатели совпадали в 60,5 % (115/190) случаев, в 19 % (36/190) случаев степень распространения методами лучевой диагностики была недооценена, в 20,5 % (39/190) – переоценена.

Наибольшие трудности в диагностике висцеральных проявлений (особенно при оценке поражения брыжейки и стенки тонкой кишки) отмечены для лучевых методов диагностики. Так, чувствительность данного метода в выявлении поражения тонкой кишки составила 23,7–32,9 %, специфичность – 90 %, в то время как для лапароскопической диагностики чувствительность метода в выявлении поражения тонкой кишки составила 93,3–97,9 %, а специфичность – 100 %. Однако при сравнении диагностической значимости методов в оценке поражения гепатодуоденальной зоны преимущество принадлежит лучевым методам диагностики. Чувствительность КТ в диагностике данного поражения составила 66,7–76,2 %, специфичность – 97 %. Чувствительность диагностической лапароскопии в выявлении данного поражения составила 0 %.

Таким образом, основной причиной неоптимальных вмешательств без использования лапароскопии стало поражение тонкой кишки, а частота такого поражения отмечена в 73 % случаев. Основной же причиной неоптимальных вмешательств при использовании диагностической лапароскопии стало поражение

гепатодуоденальной зоны и наличие неудалимых инфильтративных изменений в зоне парааортальных лимфатических узлов, а частота встречаемости таких поражений в выборке составляла 9 и 6 % соответственно.

Лапароскопическое исследование имеет ряд ограничений. По данным нашего исследования, суммарный PCI при лапаротомной ревизии был в среднем на 2–5 баллов выше, чем по результатам лапароскопической диагностики. Невозможность полноценной ревизии при наличии объемных новообразований и выраженного спаечного процесса, невозможность полноценной ревизии задних отделов куполов диафрагмы, капсулы печени, малого сальника, а также диагностика только внутрибрюшинного поражения являются ограничивающими факторами при оценке опухолевой диссеминации.

Неоспоримы преимущества использования диагностической лапароскопии в оценке резектабельности больных распространенным РЯ. Основным проявлением распространенного заболевания, встречающимся более чем в 70 % случаев, является распространение опухолевого процесса по брюшине. Зачастую именно степень перитонеальной диссеминации становится наиболее значимым фактором, влияющим на исход циторедуктивного вмешательства. Использование диагностической лапароскопии позволяло не только выявить нерезектабельные висцеральные проявления, но и оценить характер очагов карциноматоза. Так, описанные методами лучевой диагностики утолщения париетальной брюшины куполов диафрагмы могли быть представлены крупными, но разрозненными и неинфильтративными очагами, легкоудаляемыми при выполнении хирургических этапов на верхних отделах брюшной полости. Аналогично описанное поражение могло быть представлено сливающимися инфильтративными очагами, суммарно не создающими значимого утолщения брюшины на снимках КТ, однако представляющими сложности в полном удалении всех проявлений заболевания при выполнении циторедуктивной операции. Другим примером преимущества лапароскопии может послужить оценка протяженности изменений в брыжейке тонкой кишки. Описанное лучевыми методами диагностики поражение тонкой кишки в ряде случаев оказывалось локализованным изменением, подлежащим резекции измененного участка. В других случаях характер и распространенность изменений не позволяли выполнить оптимальное вмешательство, и только использование лапароскопической диагностики позволяло избежать неоптимальной операции. Недостатками лапароскопической диагностики являются невозможность полноценной ревизии при наличии объемных образований и выраженного спаечного процесса, невозможность полноценной ревизии задних отделов куполов диафрагмы,

капсулы печени, малого сальника. Диагностическая лапароскопия не дает возможности оценить забрюшинное поражение, а также требует проведения общей анестезии, что не всегда возможно при наличии противопоказаний по сопутствующей патологии.

Диагностическая лапароскопия в комбинации с лучевыми методами диагностики в оценке резектабельности позволила сократить частоту неоптимальных операций с 67 до 13 %. Полученные данные согласуются с результатами других авторов. В метаанализе M.J. Rutten и соавт. (2017) при использовании диагностической лапароскопии частота неоптимальных операций составляла лишь 8 % по сравнению с 46 % в группе первичного лапаротомного доступа [13]. A. Fagotti и соавт. продемонстрировали схожие данные: частота неоптимальных вмешательств при использовании диагностической лапароскопии не превышала 13 % [14].

Не менее важным преимуществом лапароскопической диагностики следует отметить возможность корректировки изначальной тактики лечения в сравнении с первоначальным планом. Среди 75 % (66/88) пациенток, которые были направлены на диагностическую лапароскопию на 1-м этапе для оценки резектабельности, в 61 % случаев тактика была скорректирована в сторону выполнения первичной циторедукции или, наоборот, отказа от первичной операции и направления пациентки на неоадьювантную химиотерапию.

Согласно проанализированным данным, при РСІ до 5 баллов, преимущественно при поражении большого сальника и брюшины малого таза по данным лучевых методов диагностики, вероятность наличия поражения других отделов брюшной полости, в том числе наличия нерезектабельных очагов, низка. Такие пациентки могут быть направлены на хирургическое лечение, минуя этап диагностической лапароскопии. В случае поражения других отделов брюшины по данным лучевых методов диагностики по мере возрастания суммы баллов при оценке РСІ высока вероятность наличия недиагностированных нерезектабельных очагов или, напротив, излишней переоценки степени перитонеального распространения. Выполнение диагностической лапароскопии в таких случаях снижает риск выполнения неоптимальной операции. Отчасти вероятность поражения различных отделов брюшины

можно объяснить теорией движения перитонеальной жидкости, наличием зон с повышенной абсорбирующей способностью (большой сальник, брюшина правого купола диафрагмы), а также закономерностями дальнейшего перитонеального распространения при уже диагностированном поражении различных зон брюшной полости [18], что, в свою очередь, может указать на необходимость выполнения дополнительного диагностического этапа с целью формирования окончательной лечебной тактики. Преимуществом лучевых методов диагностики в оценке распространенности опухолевого процесса является возможность оценить внебрюшинное поражение, зачастую недоступное интраоперационной ревизии. Поражение плевры, наддиафрагмальных, забрюшинных лимфатических узлов, а также поражение поджелудочной железы как причины неоптимального исхода циторедуктивной операции в нашем исследовании были установлены на основании контрольного обследования лучевыми методами диагностики. При оценке перитонеального распространения лучевые методы исследования являются основополагающими для обнаружения поражения куполов диафрагмы, капсулы печени, селезенки, вовлечения паренхимы данных органов. Основным недостатком метода — высокая частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов в оценке поражения тонкой кишки, являющаяся основной причиной неоптимальных циторедуктивных операций.

Выводы

Сочетание лучевых методов диагностики и видеоэндоскопической визуализации при планировании циторедуктивных операций у пациенток с распространенным РЯ позволяет сократить частоту выполнения неоптимальных хирургических вмешательств.

Определение высокой суммы баллов при оценке РСІ, обнаружение поражения гепатодуоденальной зоны, диагностируемое преимущественно лучевыми методами визуализации, выявление диффузного поражения тонкой кишки, определяемое преимущественно при лапароскопической диагностике, являются прогностическими факторами невозможности выполнения оптимальной циторедуктивной операции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Narod S.A., Kotsopoulos J., Rosen B. et al. Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status. *Gynecol Oncol* 2016;140(1):42–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.009
- Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K. et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248–59. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1248
- Du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115(6):1234–44. DOI: 10.1002/cncr.24149
- Griffiths C.T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Nat Cancer Inst Monograph* 1975;42:101–4.
- Vergote I., Trope C.G., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. New Eng J Med* 2010;363(10):943–53. DOI: 10.1056/NEJMoa0908806
- Bagul K., Vijaykumar D.K., Rajanbabu A. et al. Advanced primary epithelial ovarian and peritoneal carcinoma—does diagnostic accuracy of preoperative CT scan for detection of peritoneal metastatic sites reflect into prediction of suboptimal debulking? A prospective study. *Int J Surg Oncol* 2017;8(2):98–104. DOI: 10.1007/s13193-016-0601-6
- Nasser S., Lazaridis A., Evangelou M. et al. Correlation of preoperative CT findings with surgical and histological tumor dissemination patterns at cytoreduction for primary advanced and relapsed epithelial ovarian cancer: A retrospective evaluation. *Gynecol Oncol* 2016;143(2):264–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.08.322
- Low R.N., Barone R.M., Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the peritoneal cancer index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1708–15. DOI: 10.1245/s10434-014-4041-7
- Gadelhak B., Tawfik A.M., Saleh G.A. et al. Extended abdominopelvic MRI versus CT at the time of adnexal mass characterization for assessing radiologic peritoneal cancer index (PCI) prior to cytoreductive surgery. *Abdom Radiol (New York)* 2019;44(6):2254–61. DOI: 10.1007/s00261-019-01939-y
- Klumpp B.D., Schwenzner N., Aschoff P. et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis: intraindividual comparison of 18F-FDG PET/CT and MRI. *Abdom Imag* 2013;38:64–71. DOI: 10.1007/s00261-012-9881-7
- Lopez-Lopez V., Cascales-Campos P.A., Gil J. et al. Use of 18F-FDG PET/CT in the preoperative evaluation of patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis of ovarian origin, candidates to cytoreduction and hipec. A pending issue. *Eur J Radiol* 2016;85:1824–8. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.08.006
- Van de Vrie R., Rutten M.J., Asseler J.D. et al. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in women with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD009786. DOI: 10.1002/14651858.CD009786.pub3
- Rutten M.J., van Meurs H.S., van de Vrie R. et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2017;35(6):613–21. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.2962
- Fagotti A., Fanfani F., Ludovisi M. et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2005;96:729–35. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.11.031
- Sugarbaker P.H. Management of peritoneal surface malignancy: The surgeon's role. *Langenbeck's Arch Surg* 1999;384:576–87. DOI: 10.1007/s004230050246
- Heitz F., Harter P., du Bois A. et al. Pattern of and reason for postoperative residual disease in patients with advanced ovarian cancer following upfront radical debulking surgery. *Gynecol Oncol* 2016;141:264–70. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.03.015
- Rosendahl M., Harter P., Bjorn S.F. et al. Specific regions, rather than the entire peritoneal carcinosis index, are predictive of complete resection and survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(2):316–22. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001253
- Nougaret S., Addley H.C., Colombo P.E. et al. Ovarian carcinomatosis: how the radiologist can help plan the surgical approach. *Radiographics* 2012;32:1775–800. DOI: 10.1148/rg.326125511

Вклад авторов

М.Г. Яковлева: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;

И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание статьи;

Т.В. Городнова, Х.Б. Котив: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа;

Е.А. Ульрих, Е.В. Бахидзе: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

О.А. Смирнова, О.Е. Лавринович, Н.А. Микая, З.Н. Ибрагимов, Ю.Н. Трифанов, К.Д. Гусейнов, И.Е. Мешкова, А.С. Хаджимба, К.С. Козырева, М.А. Шагал, С.А. Тятков, Д.В. Оконеchnikova: получение данных для анализа.

Authors' contributions

M.G. Yakovleva: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;

I.V. Berlev, A.F. Urmancheeva: research design development, analysis of the data obtained, writing the article;

T.V. Gorodnova, Kh.B. Kotiv: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis;

E.A. Ulrich, E.V. Bakhidze: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained;

O.A. Smirnova, O.E. Lavrinovich, N.A. Mikaya, Z.N. Ibragimov, Yu.N. Trifanov, K.D. Guseynov, I.E. Meshkova, A.S. Khadzhimba, K.S. Kozyreva, M.A. Shagal, S.A. Tyatkov, D.V. Okonechnikova: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Г. Яковлева / M.G. Yakovleva: <https://orcid.org/0000-0002-1593-6771>

И.В. Берлев / I.V. Berlev: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

А.Ф. Урманчеева / A.F. Urmancheeva: <https://orcid.org/0000-0003-2835-2983>
Е.А. Ульрих / E.A. Ulrich: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>
Т.В. Городнова / T.V. Gorodnova: <https://orcid.org/0000-0003-1719-7498>
Х.Б. Котив / Kh.B. Kotiv: <https://orcid.org/0000-0002-0486-2404>
О.Е. Лавринович / O.E. Lavrinovich: <https://orcid.org/0000-0002-1886-3993>
Н.А. Микая / N.A. Mikaya: <https://orcid.org/0000-0002-5401-899X>
К.Д. Гусейнов / K.D. Guseynov: <https://orcid.org/0000-0002-9062-5332>
Е.В. Бахидзе / E.V. Bakhidze: <https://orcid.org/0000-0003-0317-8050>
А.С. Хаджимба / A.S. Khadzhimba: <https://orcid.org/0000-0002-8247-0238>
Д.В. Оконечникова / D.V. Okonechnikova: <https://orcid.org/0000-0001-9364-9332>

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

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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» 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 N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia. All patients signed informed consent to participate in the study and publish their data.

Эпидемиологические особенности заболеваемости цервикальной интраэпителиальной неоплазией в современном мегаполисе

О.Ю. Севостьянова¹, Т.А. Обоскалова¹, Т.В. Чумарная², Е.А. Росюк¹, С.Р. Беломестнов¹, Н.Е. Севостьянова³

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

²ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»; Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19;

³ФКГУЗ «Пятый военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 10

Контакты: Ольга Юрьевна Севостьянова olsyava@gmail.com

Введение. Информация о заболеваемости цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) является актуальной для планирования и оценки эффективности медицинской помощи на этапе вторичной профилактики рака шейки матки.

Цель исследования – провести анализ заболеваемости CIN и доброкачественными заболеваниями шейки матки (эрозией и эктропионом, лейкоплакией, полипом) по данным медицинских организаций г. Екатеринбурга в 2013–2019 гг.

Материалы и методы. Проведено описательное эпидемиологическое исследование заболеваемости цервикальной патологией в популяции женщин г. Екатеринбурга в 2013–2019 гг. Исследовали формы Федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» в части эрозии и эктропиона шейки матки и данные женских консультаций города по обращаемости о числе заболевших CIN, лейкоплакией и полипом шейки матки. При расчете показателя использовали сведения Свердловскстата о численности женского населения города в возрасте 18 лет и старше.

Результаты. Первичная заболеваемость CIN в течение всего периода наблюдения увеличивалась. В 2016 г. показатель вырос в 1,7 раза по сравнению с 2013 г. ($p < 0,001$), а в 2019 г. имел максимальное значение – 215,5 на 100 тыс. женщин, что в 3,2 раза больше, чем в 2013 г. ($p < 0,001$). Динамика первичной заболеваемости другими видами цервикальной патологии – эктропионом, лейкоплакией и полипом шейки матки – в 2013–2019 гг. характеризовалась отсутствием значимых изменений ($p > 0,05$). Рост общей заболеваемости CIN зарегистрирован с 2014 по 2019 г. в сравнении с 2013 г. ($p < 0,001$). В 2019 г. показатель общей заболеваемости CIN в 2,1 раза превышал значение 2013 г. ($p < 0,001$).

Выводы. В 2013–2019 гг. в популяции женщин г. Екатеринбурга продолжился рост первичной и общей заболеваемости CIN, отмеченный с начала XXI века. В 2019 г. показатель первичной заболеваемости CIN имел максимальное значение. Рост заболеваемости CIN мы связываем с естественным распространением заболевания, увеличением доступности и повышением качества оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, заболеваемость, Екатеринбург, эпидемиология

Для цитирования: Севостьянова О.Ю., Обоскалова Т.А., Чумарная Т.В. и др. Эпидемиологические особенности заболеваемости цервикальной интраэпителиальной неоплазией в современном мегаполисе. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):112–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-18-1-112-119

Epidemiological features of the incidence of cervical intraepithelial neoplasia in the modern megapolis

O. Yu. Sevostyanova¹, T. A. Oboskalova¹, T. V. Chumarnaya², E. A. Rosyuk¹, S. R. Belomestnov¹, N. E. Sevostyanova³

¹Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia;

²Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin; 19 Mira St., Yekaterinburg 620002, Russia;

³Fifth Military Clinical Hospital of the National Guard of the Russian Federation; 10 Soboleva St., Yekaterinburg 620036, Russia

Contacts: Olga Yuryevna Sevostyanova olsyava@gmail.com

Background. Information on the incidence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is relevant for planning and evaluating the effectiveness of medical care at the stage of secondary prevention of cervical cancer.

Aim. To analyze the incidence of CIN and benign diseases of the cervix: erosion and ectropion, leukoplakia, polyp, according to medical organizations in Yekaterinburg in 2013–2019.

Materials and methods. A descriptive epidemiological study of the incidence of cervical pathology in the population of women in Yekaterinburg in 2013–2019 was conducted. The forms of Federal Statistical Observation No. 12 "Information on the number of diseases registered in patients living in the service area of a medical organization", in terms of erosion and ectropion, and data from the city's women's consultations on the number of cases of CIN, leukoplakia and cervical polyp were examined. Information on the number of female population of the city from Sverdlovskstat was used.

Results. The primary incidence of CIN increased throughout the follow-up period. The indicator increased by 1.7 times compared to 2013 ($p < 0.001$) in 2016, it had a maximum value in 2019 – 215.5 per 100 thousand women and was 3.2 times more than in 2013 ($p < 0.001$). The dynamics of the primary incidence of other types of cervical pathology: ectropion, leukoplakia and cervical polyp, was characterized by the absence of significant changes ($p > 0.05$) in 2013–2019. The increase in the overall incidence of CIN was registered from 2014 to 2019 in comparison with 2013 ($p < 0.001$). The indicator of the overall incidence of CIN in 2019 was 2.1 times higher than in 2013 ($p < 0.001$).

Conclusions. The growth of primary and total incidence of CIN in the population of Yekaterinburg women noted since the beginning of the XXI century continued in 2013–2019. The primary incidence rate of CIN had the maximum value in 2019. The increase in the incidence of CIN is associated with the natural spread of the disease, accessibility and improvement in the quality of medical care.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, morbidity, Yekaterinburg, epidemiology

For citation: Sevostyanova O.Yu., Oboskalova T.A., Chumarnaya T.V. et al. Epidemiological features of the incidence of cervical intraepithelial neoplasia in the modern megapolis. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(1):112–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-112-119

Введение

В настоящее время вопросы вторичной профилактики рака шейки матки (РШМ) сохраняют свою актуальность. В период пандемии новой коронавирусной инфекции наметилась тенденция к снижению первичной заболеваемости и смертности вследствие РШМ. Однако сохраняется значительная доля случаев выявления запущенных стадий рака данной визуальной локализации и уменьшился удельный вес активного выявления опухоли [1]. В допандемийный период, в 2019 г., первичная заболеваемость РШМ («грубый» показатель) в Российской Федерации составила 22,25 на 100 тыс. женщин. Смертность зарегистрирована на уровне 8,12 («грубый» показатель) на 100 тыс. женщин. Из всех пациенток с онкологическими заболеваниями органов женской репродуктивной системы пациентки с РШМ имели наименьший возраст [1]. По данным медицинских организаций г. Екатеринбурга, «грубый» показатель первичной заболеваемости РШМ в 2019 г. – 14,2^{0/000}. Смертность от РШМ в 2019 г. не превышала 5,8^{0/000} («грубый» показатель).

Развитие РШМ связывают с длительной персистенцией вируса папилломы человека (ВПЧ) онкогенных генотипов в эпителии шейки матки. Опухоли предшествует цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), которая также ассоциирована с влиянием ВПЧ. CIN II и III степени рассматривается как предраковое заболевание шейки матки [2, 3].

Всемирной организацией здравоохранения определена глобальная стратегия комплексного и мульти-

дисциплинарного подхода борьбы с РШМ, которая наряду с первичной профилактикой, включающей вакцинацию от папилломавирусной инфекции прежде всего девочек и мальчиков, предусматривает мероприятия по вторичной профилактике – скринингу на предраковые заболевания шейки матки и их лечению [4]. С 2021 г. в Российской Федерации скрининг на предраковые и злокачественные заболевания шейки матки регламентирован Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» и Порядком проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп населения, клиническими рекомендациями [5, 6]. Кроме того, лечение CIN не всегда бывает успешным, возможны рецидивы [7]. В связи с этим актуальной является аналитическая информация о заболеваемости предраком – CIN – для принятия организационных решений, планирования лечебно-диагностических мероприятий и контроля эффективности медицинской помощи.

Цель исследования – провести анализ заболеваемости CIN и доброкачественными заболеваниями шейки матки (эрозией и эктропионом (ЭЭ), лейкоплакией, полипом) по данным медицинских организаций г. Екатеринбурга в 2013–2019 гг.

Материалы и методы

Проведено описательное эпидемиологическое исследование заболеваемости CIN и доброкачественными заболеваниями шейки матки (ЭЭ, лейкоплакией,

полипом эндоцервикса) в популяции женщин г. Екатеринбурга. Для анализа использовали сведения женских консультаций медицинских организаций города о численности заболевших женщин в возрасте 18 лет и старше в 2013–2019 гг. Исследовали форму Федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (ФСН № 12) в части ЭЭ и данные женских консультаций города о числе женщин, заболевших CIN, лейкоплакией и полипом шейки матки, по обращаемости. Диагностика заболеваний включала клиническое, цитологическое, кольпоскопическое и патоморфологическое обследования. Постановка диагноза и учет заболеваний соответствовали установленным требованиям [2, 3].

Показатели первичной и общей заболеваемости рассчитывали на 100 тыс. женского населения в возрасте 18 лет и старше за календарный год (отчетный период) по формулам, рекомендованным Федеральной службой государственной статистики, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, и выражали в $\frac{\%}{0000}$ [8, 9]. При расчете показателя использовали сведения о численности женского населения г. Екатеринбурга в 2013–2019 гг., предоставленные Управлением Федеральной службы государственной статистики по Свердловской и Курганской области. Для описания динамики цервикальной патологии анализировали показатели первичной и общей заболеваемости в 2013–2019 гг., средний уровень заболеваемости по периодам 2013–2016 и 2017–2019 гг., а также относительный прирост показателей заболеваемости по вышеуказанным интервалам наблюдения [10]. Критерием разделения на периоды наблюдения (2013–2016 и 2017–2019 гг.) явился год внедрения клинических рекомендаций по патологии шейки матки [2] и реорганизации диагностической службы медицинских учреждений здравоохранения города для цитологических исследований. В нашей работе период наблюдения ограничен годом начала пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на территории Российской Федерации. Смена приоритетов и мобилизация системы здравоохранения для оказания медицинской помощи больным с новой коронавирусной инфекцией нашли отражение в снижении показателей заболеваемости населения болезнями неинфекционного профиля, что, вероятно, не отражает истинной картины распространения большинства болезней во время пандемии [11, 12]. Поэтому аналитическая информация о заболеваемости цервикальной патологией в допандемийный период сохраняет свою актуальность, отражает уровень здоровья женского населения во 2-м десятилетии XXI века, является основанием для оценки деятельности акушерско-гинекологической

службы и планирования медицинской помощи в будущем.

Статистический анализ проводили с помощью программ Microsoft Excel 2016 и SPSS 23.0 (IBM, США). Показатели первичной заболеваемости сравнивали с помощью Т-критерия для независимых переменных с учетом поправки Даннета на множественные сравнения. Показатели общей заболеваемости исследовали с помощью парного Т-критерия для связанных выборок с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Проведенный анализ показал, что первичная заболеваемость цервикальной эпителиальной неоплазией в 2013 г. составляла $66,9 \frac{\%}{0000}$ и в течение всего периода наблюдения последовательно увеличивалась (рис. 1). В 2014–2015 гг. изменения имели характер тенденции. С 2016 г. наблюдался статистически значимый рост первичной заболеваемости в 1,7 раза по сравнению с 2013 г. ($p < 0,001$). В 2017 г. ($p < 0,001$) и 2018 г. ($p < 0,001$) увеличение показателя продолжилось и достигло максимального значения в 2019 г. – $215,5 \frac{\%}{0000}$, превышая первичную заболеваемость CIN в 2013 г. в 3,2 раза ($p < 0,001$). При анализе среднего уровня первичной заболеваемости по периодам наблюдения следует отметить, что в 2017–2019 гг. показатель увеличился в 2 раза по сравнению с 2013–2016 гг. ($p < 0,001$) (рис. 2). Величина относительного прироста среднего уровня первичной заболеваемости CIN в 2017–2019 гг. составила 101,8 % и подтвердила вывод о значимом увеличении заболеваемости CIN.

Динамика первичной заболеваемости ЭЭ, лейкоплакией и полипом шейки матки в 2013–2019 гг. характеризовалась отсутствием статистически значимых изменений ($p > 0,05$) (см. рис. 1). Аналогичная тенденция наблюдалась для среднего уровня первичной заболеваемости по периодам наблюдения ($p > 0,05$) (см. рис. 2). Относительный прирост среднего уровня первичной заболеваемости в 2017–2019 гг. составил для ЭЭ 1,9 %, для полипа эндоцервикса – 2,9 %, для лейкоплакии – 10,6 %.

В 2013 г. общая заболеваемость CIN составила $144,4 \frac{\%}{0000}$ и ежегодно увеличивалась за весь период наблюдения. Статистически значимый рост показателя наблюдался с 2014 по 2019 г. в сопоставлении с 2013 г. ($p < 0,001$) (рис. 3). В 2019 г. показатель общей заболеваемости CIN был $303,1 \frac{\%}{0000}$, в 2,1 раза превышая значение в 2013 г. ($p < 0,001$).

Общая заболеваемость ЭЭ имела динамику, аналогичную для CIN. Статистически значимый рост показателя наблюдался с 2014 г. Уровень общей заболеваемости ЭЭ в 2019 г. составил $597,9 \frac{\%}{0000}$ и был в 1,6 раза больше, чем в 2013 г. ($p < 0,001$). Средний уровень

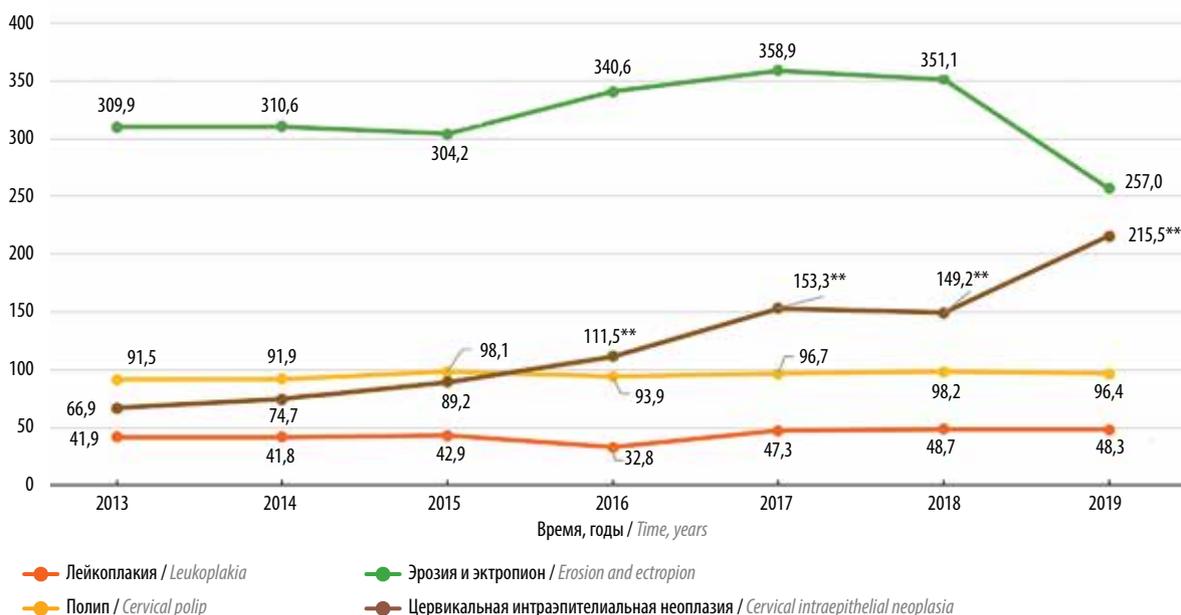


Рис. 1. Первичная заболеваемость цервикальной интраэпителиальной неоплазией, эрозией и эктропионом, лейкоплакией, полипом шейки матки в 2013–2019 гг. (на 100 тыс. женского населения в возрасте 18 лет и старше). * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$, сравнение с 2013 г., T-критерий для независимых групп с учетом поправки на множественные сравнения (критерий Даннета)

Fig. 1. Primary incidence of cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion, leukoplakia, cervical polyp in 2013–2019 (per 100.000 female population aged 18 and over). * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$, comparison from 2013, T-test for independent groups adjusted for multiple comparisons (Dunnnett test)

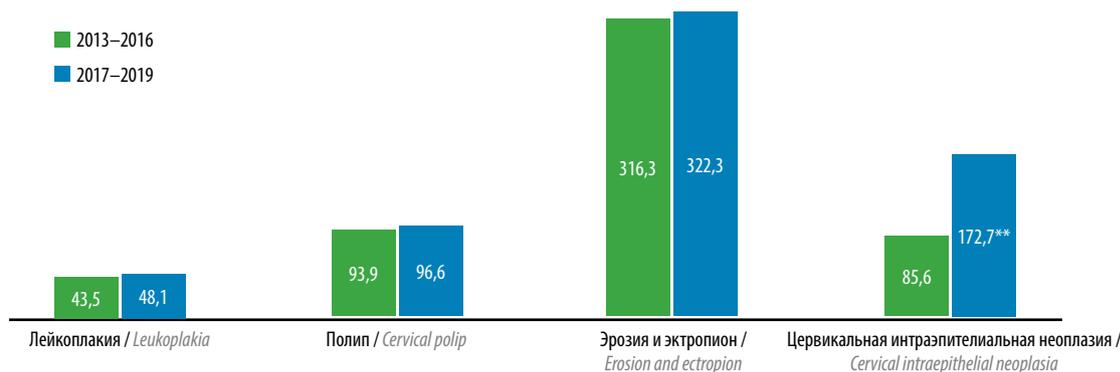


Рис. 2. Средний уровень первичной заболеваемости цервикальной интраэпителиальной неоплазией, эрозией и эктропионом, лейкоплакией, полипом шейки матки в 2013–2016 и 2017–2019 гг. (на 100 тыс. женского населения в возрасте 18 лет и старше). * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$, сравнение с 2013–2016 гг., T-критерий для независимых групп с учетом поправки на множественные сравнения (критерий Даннета)

Fig. 2. The average level of primary incidence of cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion, leukoplakia, cervical polyp in 2013–2016 and 2017–2019 (per 100.000 female population aged 18 and over). * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$, comparison from 2013–2016, T-test for independent groups adjusted for multiple comparisons (Dunnnett test)

общей заболеваемости CIN в 2017–2019 гг. увеличился в 1,6 раза по сравнению с 2013–2016 гг. ($p < 0,001$) (рис. 4). Увеличение среднего уровня общей заболеваемости ЭЭ было менее интенсивным, чем для CIN. Относительный прирост составил 33,4 % и значительно превышал величину в 2013–2016 гг. ($p < 0,001$).

Динамика общей заболеваемости полипом и лейкоплакией шейки матки в наблюдаемый период не имела тенденции к росту ($p > 0,05$) и характеризовалась стабильностью показателя (см. рис. 3–4). Относительный прирост среднего уровня общей заболева-

емости составил для лейкоплакии 14,7 %, а для полипа эндоцервикса отмечено отрицательное значение (убыль), равное –3 %.

Обсуждение

Уровень заболеваемости CIN различается в популяциях женщин [13–15]. Ранее, в начале XXI века, в литературе была описана динамика заболеваемости CIN у женщин г. Екатеринбурга. В предшествующий период первичная заболеваемость CIN последовательно увеличивалась, показатель вырос в 2 раза. CIN

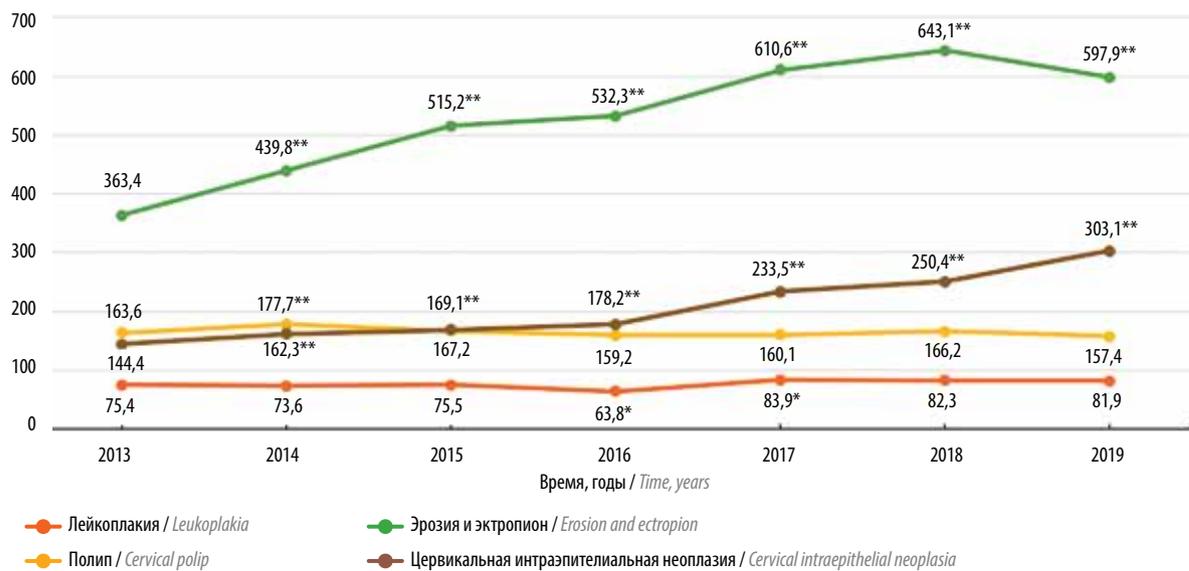


Рис. 3. Общая заболеваемость цервикальной интраэпителиальной неоплазией, эрозией и эктропионом, лейкоплакией, полипом шейки матки в 2013–2019 гг. (на 100 тыс. женского населения в возрасте 18 лет и старше). * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$, сравнение с 2013 г., парный T-критерий для связанных групп с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения

Fig. 3. Total incidence of cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion, leukoplakia, cervical polyp in 2013–2019 (per 100.000 female population aged 18 and over). * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$, comparison from 2013, paired T-test for dependent groups adjusted for Bonferroni correction for multiple comparisons

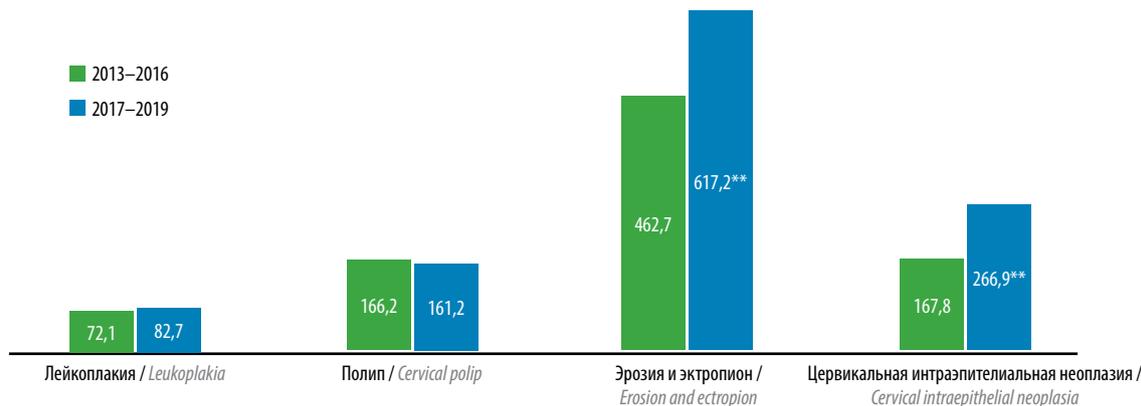


Рис. 4. Средний уровень общей заболеваемости цервикальной интраэпителиальной неоплазией, эрозией и эктропионом, лейкоплакией, полипом шейки матки в 2013–2016 и 2017–2019 гг. (на 100 тыс. женского населения в возрасте 18 лет и старше). * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$, сравнение с 2013–2016 гг., парный T-критерий для связанных групп с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения

Fig. 4. The average level of the total incidence of cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion, leukoplakia, cervical polyp in 2013–2016 and 2017–2019 (per 100.000 female population aged 18 and over). * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$, comparison from 2013–2016, paired T-test for dependent groups adjusted for Bonferroni correction for multiple comparisons

занимала 2-е место среди заболеваний шейки матки [15]. По результатам наших исследований, в 2013–2019 гг. рост первичной заболеваемости CIN продолжился. В 2014, 2015 и 2016 г. ежегодно регистрировался прирост показателя. Лишь в 2016 г. и позднее (2017–2019 гг.) показатель стал статистически значимой величиной и достиг максимального значения в 2019 г. Полагаем, что рост заболеваемости CIN, с одной стороны, обусловлен естественным распространением заболевания и инфицированием ВПЧ на фоне частичной вакцинации, с другой – выявленную дина-

мику следует рассматривать как положительную тенденцию организации и оказания медицинской помощи по активному выявлению патологии шейки матки на стадии предрака, что позволяет провести своевременное лечение и предотвратить развитие онкологического заболевания. Именно в 2016–2019 гг. уделялось большое внимание проведению профилактических осмотров и диспансеризации определенных групп взрослого населения, включающих цитологический скрининг как один из этапов диагностики CIN. Поэтому рост первичной заболеваемости следует связать

с обращаемостью пациенток, в частности с увеличением числа женщин, обследованных на онкозаболевание в женских консультациях и смотровых кабинетах в рамках профилактических мероприятий.

Кроме того, большое значение имеет качество диагностики на амбулаторном этапе акушерско-гинекологической службы, что определяется материально-техническим оснащением, уровнем лабораторно-диагностической базы, подготовкой кадров. Данный тезис поясняют некоторые организационные решения и методические шаги, которые были использованы. Методологической основой для технологического обеспечения и последипломной подготовки специалистов амбулаторного звена акушерско-гинекологической службы города явились клинические рекомендации [2], которые позволили сделать акцент на выявлении и лечении предраковых заболеваний, повышении качества цервикального скрининга в женских консультациях и смотровых кабинетах поликлиник. Другим направлением стала реорганизация цитологической службы. Исследования из всех больниц города были сконцентрированы в цитологической лаборатории экспертного уровня. В качестве референс-технологий были внедрены жидкостная цитология и типирование пациентов на 16 онкогенных генотипов ВПЧ для уточнения диагноза и оценки эффективности лечения. Положительный вклад внесла систематическая экспертиза качества цитологических исследований. При лечении и диспансерном наблюдении была реализована стратегия концентрации пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки в 2 специализированных центрах. Эти центры оказывали не только лечебно-диагностическую помощь пациенткам, но и методическую поддержку врачам акушерам-гинекологам кабинетов патологии шейки матки женских консультаций, включая внедрение клинических рекомендаций. С 2008 г. последипломная подготовка врачей акушеров-гинекологов проводилась в рамках циклов повышения квалификации «Патология шейки матки, влагалища и вульвы с основами кольпоскопии и широкополосной радиохирургии» кафедры акушерства и гинекологии ФБГОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Программа обучения включала не только теоретическую подготовку, но и отработку мануальных навыков. Ежегодно обучение проходили более 50 врачей.

Таким образом, для динамики показателя первичной заболеваемости CIN имел значение комплекс мероприятий по активному выявлению патологии шейки матки, включая доступность медицинской помощи (по обращаемости, профилактические осмотры, диспансеризация взрослого населения), уровень материально-технического оснащения женских консультаций и смотровых кабинетов, лабораторно-диагностической базы, подготовки кадров.

В 2019 г. первичная заболеваемость CIN стала конкурировать с заболеваемостью ЭЭ за 1-е место в структуре патологии шейки матки. Показатель ЭЭ уменьшился в 2019 г. по сравнению с 2018 г., что объясняется незначительным увеличением численности женского населения при уменьшении числа заболеваний. В данном случае возможно обсуждать роль изменения тактики ведения женщин с эктопией цилиндрического эпителия лечащим врачом. Эктопия шейки матки, в отличие от ЭЭ, рассматривается как физиологическое состояние и не подлежит регистрации в качестве заболевания [2, 3]. Выявленная динамика показателя соответствует тенденции, наблюдаемой в популяции женщин Российской Федерации [16].

Изменения общей заболеваемости CIN, ЭЭ, лейкоплакией и полипом эндоцервикса соответствовали изменениям первичной заболеваемости и отражали кумулятивный эффект при диспансерном наблюдении пациенток.

Следует отметить, что профессиональное акушерско-гинекологическое сообщество страны занимает активную позицию, открыто обозначает «слабые места» цервикального скрининга, уточняет и предлагает новые решения для повышения его эффективности и своевременной диагностики РШМ и предраковых заболеваний [17, 18]. В этом аспекте сведения о численности женщин, заболевших CIN, являются важной информацией для планирования и организации медицинской помощи. В настоящее время информация о заболевших на амбулаторном этапе по обращаемости содержится в форме ФСН № 12, которая является официальным документом отраслевой статистики. Учитывая, что среднетяжелая и тяжелая CIN являются предраковыми заболеваниями, целесообразно рассмотреть вопрос о включении шифра № 87 «Дисплазия шейки матки» в данную учетную форму для получения объективной информации о распространенности заболевания на уровне страны, субъекта РФ, территориального образования и медицинской организации. Основанием для внесения изменений в форму ФСН № 12 могут являться положения действующей редакции Порядков оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» и по проведению профилактического осмотра и диспансеризации определенных групп населения.

Выводы

В допандемийный период (2013–2019 гг.) в г. Екатеринбурге продолжился рост первичной и общей заболеваемости CIN, отмеченный с начала XXI века. В 2019 г. показатель первичной заболеваемости CIN имел максимальное значение, конкурируя с заболеваемостью ЭЭ за 1-е место в структуре заболеваний шейки матки. Рост заболеваемости CIN мы связываем с естественным распространением заболевания в популяции женщин,

увеличением доступности и повышением качества оказания медицинской помощи. Для планирования и оценки эффективности медицинской помощи по вторичной

профилактике РШМ предлагается организовать учет заболеваемости предраковым заболеванием шейки матки (CIN) на уровне отраслевой статистики.

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

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. Доступно по <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (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. 239 p. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>. (In Russ.)
2. Добракачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиций профилактики рака: клинические рекомендации. М., 2017. 55 с. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru>. (In Russ.) Benign and precancerous diseases of the cervix from the standpoint of cancer prevention: clinical recommendations. Moscow, 2017. 55 p. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru>. (In Russ.)
3. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки: клинические рекомендации. М., 2021. 45 с. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru>. Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix: clinical recommendations. Moscow, 2021. 45 p. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru>. (In Russ.)
4. Comprehensive fight against cervical cancer: a guide to the basics of practice. Geneva, 2018. 440 p. Available at: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/383452/c4ger-rus.pdf.
5. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1130н от 20 октября 2020 г. М., 2020. 688 с. Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru>. On approval of the Procedure for providing medical care in the profile “obstetrics and gynecology”: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1130n dated October 20, 2020. Moscow, 2020. 688 p. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru>. (In Russ.)
6. Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации отдельных групп населения: Приказ Министерства здравоохранения РФ № 404н от 27 апреля 2021 г. М., 2021. 34 с. Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru>. On approval of the Procedure for preventive medical examination and medical examination of certain groups of the population: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 404n dated April 27, 2021. Moscow, 2021. 34 p. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru>. (In Russ.)
7. Шумейкина А.О., Красильников С.Э., Кедрова А.Г. и др. Риски и лечение рецидивов интраэпителиальных поврежденных шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):100–6. Shumeikina A.O., Krasilnikov S.E., Kedrova A.G. et al. Risks and treatment of recurrence of intraepithelial cervical lesions. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of the female reproductive system 2022;18(3):100–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-100-106
8. Об утверждении Практического пособия по статистике здравоохранения: Приказ Федеральной службы государственной статистики от 22 ноября 2010 г. М., 2010. 102 с. On the approval of the Practical Manual on Health Statistics: Order of the Federal State Statistics Service dated November 22, 2010. Moscow, 2010. 102 p. (In Russ.)
9. Леонов С.А., Сон И.М., Савина А.А. Руководство по анализу основных статистических показателей состояния здоровья населения и деятельности медицинских организаций. М., 2015. 53 с. Leonov S.A., Son I.M., Savina A.A. Guidelines for the analysis of the main statistical indicators of the health status of the population and the activities of medical organizations. Moscow, 2015. 53 p. (In Russ.)
10. Слободенюк А.В., Косова А.А., Ан Р.Н. Эпидемиологический анализ: учебное пособие. Екатеринбург, 2015. 36 с. Slobodenyuk A.V., Kosova A.A., An R.N. Epidemiological analysis: textbook. Yekaterinburg, 2015. 36 p. (In Russ.)
11. Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Пикалова Л.В. и др. Влияние COVID-19 на эпидемиологическую ситуацию с раком шейки матки в Иркутской области и г. Иркутске (2010–2020 гг.). Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):66–5. Zhuikova L.D., Ananina O.A., Pikalova L.V. et al. The impact of COVID-19 on the epidemiological situation with cervical cancer in the Irkutsk region and Irkutsk (2010–2020). Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of the female reproductive system 2022;18(1):66–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-66-75
12. Переслегина И.А., Сиводедова Н.А., Карякин Н.Н. и др. Влияние сокращения объемов первичной медико-санитарной помощи в период пандемии COVID-19 на заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований взрослого населения в субъектах Приволжского федерального округа. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ 2022;8(3):10–21. Pereslegina I.A., Sivodedova N.A., Karyakin N.N. et al. The impact of reducing the volume of primary health care during the COVID-19 pandemic on morbidity and mortality from malignant neoplasms of the adult population in the subjects of the Volga Federal District. ORGZDRAV: news, opinions, training. Vestnik VSHOUZ = Bulletin of the VSHOUZ 2022;8(3):10–21. (In Russ.). DOI: 10.33029/2411-8621-20228-3-10-21
13. Moeinzadeh M., Kheirkhah B., Amini K., Pouryasini A. Classification and identification of human papillomavirus based on its prevalence and development of cervical lesion among Iranian women. Bioimpacts 2020;10(4):235–2. DOI: 10.34172/bi.2020.30
14. Martinez A.A., Malinverno M.U., Petignat P. et al. A cross-sectional study on the prevalence of cervical dysplasia among women with female genital mutilation/cutting. J Low Genit Tract Dis 2021;3:210–5. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000601
15. Кононова И.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: прогнозирование, лечение, реабилитация. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2016. 293 с. Kononova I.N. Cervical intraepithelial neoplasia: prognosis, treatment, rehabilitation. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Chelyabinsk, 2016. 293 p. (In Russ.)
16. Здравоохранение в России. Под ред. И.Н. Шаповал, С.Ю. Никитина. М.: Росстат, 2021. 171 с. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru>.

- Healthcare in Russia. Ed. by I.N. Shapoval, S.Yu. Nikitin. Moscow: Rosstat, 2021. 171 p. Available at: <https://rosstat.gov.ru>. (In Russ.)
17. Роговская С.И., Радзинский В.Е., Узденова С.А. и др. Жен-просвет/Онкопатруль: новые социальные инициативы. Всероссийский просветительский проект от профессоров для женщин и врачей. Женское здоровье и репродукция 2019;11–12(42–43):40–7. Доступно по: <http://journal.gynecology.school/statyi/vserossijskij-prosvetitel'skij-proekt-ot-professorov-dlja-zhenshhin-i-vrachej-zhenprosvet-onkopatrul-novye-socialnye-iniciativy>. Rogovskaya S.I., Radzinsky V.E., Uzdenova S.A. et al. Women's light/Onkopatrul: new social initiatives. All-Russian educational project from professors for women and doctors. Zhenskoe zdorovye i reproduksiya = Women's Health and Reproduction 2019;11–12(42–43):40–7. Available at: <http://journal.gynecology.school/statyi/vserossijskij-prosvetitel'skij-proekt-ot-professorov-dlja-zhenshhin-i-vrachej-zhenprosvet-onkopatrul-novye-socialnye-iniciativy>. (In Russ.)
18. Роговская С.И., Шабалова И.П., Улумбекова Г.Э. и др. Организационные вопросы профилактики рака шейки матки в России. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ 2021;4(26):16–1. Rogovskaya S.I., Shabalova I.P., Ulumbekova G.E. et al. Organizational issues of cervical cancer prevention in Russia. ORGZDAV: news, opinions, training. Vestnik VSHOUZ = Bulletin of the VSHOUZ 2021;4(26):16–1. (In Russ.). DOI: 10.33029/2411-8621-2021-7-4-16-31

Вклад авторов

О.Ю. Севостьянова: анализ полученных результатов, написание статьи;
Т.А. Обоскалова: дизайн исследования, анализ и редактирование статьи;
Т.В. Чумарная: статистическая обработка и анализ результатов исследования, подготовка рисунков;
Е.А. Росюк, С.Р. Беломестнов: сбор и анализ полученных данных;
Н.Е. Севостьянова: обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи.

Authors' contributions

O.Yu. Sevostyanova: analysis of the obtained results, writing the article;
T.A. Oboskalova: study design, analysis and editing of the article;
T.V. Chumarnaya: statistical processing and analysis of the results of the study, preparation of drawings;
E.A. Rosyuk, S.R. Belomestnov: collection and analysis of the obtained data;
N.E. Sevostyanova: review of publications on the topic of the article, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Ю. Севостьянова / O.Yu. Sevostyanova: <https://orcid.org/0000-0002-0828-0479>
Т.А. Обоскалова / T.A. Oboskalova: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7869>
Т.В. Чумарная / T.V. Chumarnaya: <https://orcid.org/0000-0002-7965-2364>
Е.А. Росюк / E.A. Rosyuk: <https://orcid.org/0000-0003-1303-3955>
С.Р. Беломестнов / S.R. Belomestnov: <https://orcid.org/0000-0002-4031-4907>
Н.Е. Севостьянова / N.E. Sevostyanova: <https://orcid.org/0000-0003-0237-6645>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Программы развития Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина в соответствии с программой стратегического академического лидерства «Приоритет 2030».

Funding. The study was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the Development Program of the Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin in accordance with the program of strategic academic leadership “Priority 2030”.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 29.12.2022. Принята к публикации: 29.01.2023.

Article submitted: 29.12.2022. Accepted for publication: 29.01.2023.

Эффективность вакцинопрофилактики рака шейки матки в Томской области

О.А. Ананина¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, Л.Д. Жуйкова¹, О.Н. Чуруксаева¹, А.Л. Чернышова¹, А.Б. Виллерт¹, Л.В. Пикалова¹, В.Ю. Мосолков³

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

³Северская клиническая больница ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 634003 Северск, ул. Мира, 4

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

Введение. Заболеваемость раком шейки матки (РШМ) в Томской области стабильно выше (стандартизованный показатель в 2021 г. – 21,2 на 100 тыс. населения), чем в среднем по РФ (13,6 на 100 тыс. населения). Снизить распространенность возможно путем вакцинации девочек против вируса папилломы человека (ВПЧ) в рамках первичной профилактики РШМ.

Цель исследования – оценить эффективность вакцинопрофилактики РШМ на территории Томской области в рамках реализации 2 областных программ: «Профилактика онкогинекологических заболеваний и реабилитация женщин, перенесших указанные заболевания, на 2008–2010 годы» и «Неотложные мероприятия по совершенствованию онкологической помощи населению Томской области на 2011–2013 годы».

Материалы и методы. Изучались переносимость и эффективность вакцинопрофилактики РШМ по выявлению ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки у привитых 439 девочек и девушек в возрасте 9–26 лет за 14-летний период наблюдения.

Результаты. Впервые в РФ проведена оценка результатов влияния вакцинации против ВПЧ на ВПЧ-ассоциированную патологию шейки матки за 14-летний период наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о безопасности и 100 % эффективности вакцинации.

Выводы. Дальнейшая перспектива первичной профилактики РШМ до включения вакцин против ВПЧ-инфекции в национальный календарь профилактических прививок свидетельствует о целесообразности и реальной клинической эффективности внедрения региональных и областных программ с разработкой математической модели оптимизации финансовых затрат на проведение первичной профилактики РШМ с учетом демографических показателей и социально-экономического ущерба от РШМ на изучаемой территории.

Ключевые слова: вакцинация девочек, первичная профилактика, вирус папилломы человека, рак шейки матки, Томская область

Для цитирования: Ананина О.А., Коломиец Л.А., Жуйкова Л.Д. и др. Эффективность вакцинопрофилактики рака шейки матки в Томской области. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):120–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-18-1-120-128

Efficacy of HPV vaccine in preventing cervical cancer in the Tomsk region

O.A. Ananina¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, L.D. Zhuykova¹, O.N. Churuksaeva¹, A.L. Chernyshova¹, A.B. Villert¹, L.V. Pikalova¹, V.Yu. Mosolkov³

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;

³Seversk Clinical Hospital, Siberian Federal Scientific Clinical Center of Federal Medicobiological Agency of Russia; 4 Mira St., Seversk 634003, Russia

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

Background. The age-standardized cervical cancer incidence rate in the Tomsk region in 2021 was consistently higher than the average for the Russian Federation (21.2/100,000 versus 13.6/100,000 women). Primary prevention of cervical cancer is best achieved by human papillomavirus (HPV) vaccination of girls.

Aim. To evaluate HPV vaccine efficacy for the prevention of cervical cancer in the Tomsk region within the framework of implementation of two regional programs: "Prevention of gynecological cancer and rehabilitation of women diagnosed with gynecological cancer in 2008–2010" and "Urgent measures to improve cancer care for the population of the Tomsk region in 2011–2013".

Material and methods. We studied the tolerability and efficacy of HPV vaccination for the prevention of HPV-associated cervical cancer in 439 vaccinated girls aged 9–26 years during a follow-up time of 14-years.

Results. The assessment of a 14-year follow-up study of the impact of HPV vaccination on HPV-associated cervical lesions has shown that HPV vaccine is safe and 100 % effective.

Conclusion. Further prospects for primary prevention of cervical cancer before the introduction of vaccines against HPV infection in the national immunization schedule indicates the feasibility and real clinical effectiveness of the introduction of regional and regional programs with the development of a mathematical model for optimizing financial costs for primary prevention of cervical cancer, taking into account demographic parameters and socio-economic damage from cervical cancer in the study area.

Keywords: vaccination, primary prevention, human papillomavirus, cervical cancer, Tomsk region

For citation: Ananina O.A., Kolomiets L.A., Zhuykova L.D. et al. Efficacy of HPV vaccine in preventing cervical cancer in the Tomsk region. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(1): 120–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-120-128

Введение

Рак шейки матки (РШМ) — злокачественная опухоль визуальной локализации с разработанной системой профилактических осмотров, имеющая распознаваемую предклиническую фазу и длительный этап развития. Это одно из редких новообразований, развитие которого можно предупредить [1]. Причиной развития РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ), передающийся от больного человека или носителя в основном половым путем, с латентным началом и хроническим персистирующим течением. Существует примерно 190 видов ВПЧ, поражающих эпителий кожных покровов и слизистых оболочек [2]. Вирусы высокого (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и низкого онкогенного риска (типы 6, 11, 42, 43, 44) определяются степенью канцеропротективного потенциала [3]. Типы ВПЧ высокой степени риска индуцируют развитие цервикального рака практически в 100 % случаев. До 70 % случаев онкопатологии шейки матки ассоциированы с 2 высокоонкогенными типами ВПЧ: 60,6 % случаев — с типом 16 и 10,2 % — с типом 18 [4].

Чтобы предотвратить возникновение РШМ, важно выявлять и устранять предраковые состояния шейки матки. К сожалению, в России во время профилактических осмотров частота выявления патологических изменений шейки матки составляет не более 25 % [5].

Сексуальные контакты — основной фактор риска заражения ВПЧ, поражение слизистых оболочек и окружающих их кожных покровов превалирует в группе молодых лиц 15–25 лет, ведущих активную половую жизнь с разными сексуальными партнерами. Под профилактической вакцинацией против ВПЧ подразумевается вакцинация, проведенная до начала половой

жизни девушек, когда вероятность контакта с ВПЧ минимальна. Именно поэтому первичной целевой когортой для вакцинации против ВПЧ являются дети и подростки в возрасте 9–14 лет [6]. В августе 2020 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла Глобальную стратегию ликвидации рака шейки матки [7], целью которой является достижение и поддержание всеми странами уровня заболеваемости ниже 4 на 100 тыс. женщин. Эта задача может быть выполнена к 2030 г. при соблюдении 3 организационных принципов: проведение вакцинации 90 % девочек в возрасте до 15 лет; скрининг 70 % женщин в возрасте 35–45 лет, лечение 90 % женщин с предраком и неинвазивным раком (цель «90–70–90»). Вакцинопрофилактика, осуществляемая только среди девочек, требует очень высокой (более 90 %) степени привлечения к вакцинации целевой группы, что сложно реализовать. Гендерно-нейтральная стратегия же (участие в программе прививания девочек и мальчиков) допускает умеренный охват вакцинацией (70–80 %) [8]. Преодолены разногласия по принципам отбора когортной группы вакцинируемых как в мире, так и в России: глобальная стратегия Всемирной организации здравоохранения ликвидации рака шейки матки 2020 г. предусматривает четкие возрастные границы вакцинируемых и необходимый процент охвата вакцинацией против ВПЧ в рамках первичной профилактики РШМ. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 г. в 125 государствах реализуются национальные программы вакцинации, из них в 64 % стран прививают только девочек, в 24 % — как девочек, так и мальчиков [9]. В России вакцинация с целью профилактики ВПЧ пока не включена в национальный прививочный календарь.

В РФ с 2007 г. реализуются 30 региональных программ ВПЧ-вакцинации. В отдельных регионах, например в г. Москве с 2011 г., вакцинация против ВПЧ включена в региональный прививочный календарь [10].

В рамках региональных программ вакцинацию с целью профилактики проводили девочкам в возрасте 12–13 лет в Московской области (2008–2013 гг.) [11], в 11–14 лет – в г. Санкт-Петербурге (2012–2014 гг.), а в 2015–2018 гг. возраст вакцинируемых девочек был увеличен до 17 лет [12]. Контингент лиц, подлежащих вакцинации против ВПЧ-инфекции, в Свердловской области шире: дети 13 лет (вне зависимости от пола), подростки 15–18 лет, взрослые от 18 до 45 лет [13], в Пермском крае – дети 11 лет [14], в Челябинской области – девочки 9–17 лет, женщины 18–45 лет [15]. В Томской области (ТО) по аналогии с большей частью российских регионов вакцинация против ВПЧ не входит в региональный прививочный календарь и проводится в рамках областных территориальных программ, программы добровольного медицинского страхования, платных услуг.

Согласно стратегии развития иммунопрофилактики до 2035 г. (№ 774-р от 29 марта 2021 г.), утвержденной правительством России в апреле 2021 г., прививка от ВПЧ может быть включена в национальный календарь профилактических прививок в 2024 г. при ее ценовой доступности. До принятия этого решения органы здравоохранения субъектов РФ могут вести активный поиск возможностей формировать и реализовывать региональные программы вакцинации.

В настоящее время публикаций о результатах выполнения региональных программ в РФ по мониторингу эффективности и безопасности вакцин, которые должны проводиться как на этапе внедрения вакцинации, так и в последующем наблюдении за привитыми, немного [16].

В соответствии с опубликованными данными, в течение 8 и более лет в группах вакцинированных девочек-подростков ни в одном случае не зарегистрированы клинические проявления ВПЧ-инфекции. Определены возрастные границы вакцинируемых девочек, однако объемы выделяемого финансирования оставляют желать лучшего. Охват вакцинируемых девочек часто не превышает 5 % всей возрастной популяции [12, 16–18]. Поэтому проводимая вакцинация по первичной профилактике рака не может повлиять на снижение заболеваемости РШМ в РФ. Для снижения заболеваемости РШМ в соответствии с регламентом стратегии Всемирной организации здравоохранения актуально увеличение бюджета на это профилактическое мероприятие с обеспечением удельного веса контингента вакцинируемых не менее 90 %. Отмечено, что в странах, включивших соответствующую вакцинацию в национальные календари, распространенность ВПЧ в популяции и, как следствие, заболеваемость РШМ

значительно ниже, чем в государствах, не следующих этим принципам [19]. В США, согласно данным популяционных исследований, частота встречаемости ВПЧ типов 6, 11, 16, 18 снизилась на 56 %, типов 16–18 – на 50 % [20]. В Австралии после вакцинации 70 % девочек в возрасте 12–13 лет установлено снижение частоты предраковых заболеваний шейки матки на 38 % [21].

Цель работы – оценить эффективность вакцинопрофилактики РШМ на территории ТО в рамках реализации 2 областных программ: «Профилактика онкогинекологических заболеваний и реабилитация женщин, перенесших указанные заболевания, на 2008–2010 годы» и «Неотложные мероприятия по совершенствованию онкологической помощи населению Томской области на 2011–2013 годы».

Материалы и методы

Проведен анализ ВПЧ-ассоциированной заболеваемости РШМ на территории ТО на основании формы № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» онкологических диспансеров ТО и других диспансеров Сибирского федерального округа (СФО), данных о численности и половозрастном составе населения территорий СФО из территориальных органов Федеральной службы государственной статистики за 2007–2021 гг. Показатели рассчитывались по методическим рекомендациям Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России [22] с помощью программы «Онкостат».

Оценка базы данных вакцинированных в рамках 2 областных программ по вакцинации («Профилактика онкогинекологических заболеваний и реабилитация женщин, перенесших указанные заболевания, на 2008–2010 годы», «Неотложные мероприятия по совершенствованию онкологической помощи населению Томской области на 2011–2013 годы») проводилась на платформе медицинской информационной системы БАРС ТО и регионального медико-дозиметрического регистра населения ЗАТО Северск и персонала Сибирского химического комбината. С учетом цели вакцинации (первичная профилактика РШМ) и выбытия пациенток в другие регионы анализ проводился по 439 случаям у девочек и девушек в возрасте 9–26 лет. Изучались переносимость (нежелательные явления) и эффективность вакцинопрофилактики РШМ по выявлению ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки у привитых в течение последующего 14-летнего периода наблюдения.

Результаты и обсуждение

Заболеваемость РШМ в ТО. За 15-летний период (2007–2021 гг.) исследования в ТО была зарегистрирована

35921 женщина с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования (ЗНО), из них у 2329 (6,5 %) пациенток выявлен РШМ (каждая 15-я онкологическая больная). Темп прироста абсолютного числа женщин, заболевших злокачественным новообразованием шейки матки, с 2007–2011 по 2017–2021 гг. составил 10,5 %. В структуре онкологической заболеваемости женского населения ТО в 2017–2021 г. РШМ занимал 5-е место (5,6 %) после злокачественных опухолей молочной железы (21,0 %), злокачественных опухолей кожи (без меланомы) (14,2 %), колоректального рака (12,1 %) и рака тела матки (6,9 %). В динамике за период исследования увеличилась доля всех вышеперечисленных локализаций, кроме цервикального рака: с 4-го места (6,7 %) в 2007–2011 гг. РШМ переместился на 5-е. Различия в структуре заболеваемости в динамике косвенно обусловлены активным проведением скрининга РШМ в 2017–2021 гг.: у женщин появилось больше возможностей диагностики и лечения предраковой патологии шейки матки со снижением заболеваемости РШМ на фоне увеличения выявления онкопатологии других локализаций [23, 24].

При сравнении повозрастных показателей заболеваемости РШМ в изучаемых 5-летних периодах отмечается снижение возраста, ассоциированного с пиком заболеваемости: в 2007–2011 гг. максимальные повозрастные показатели были в возрасте 70–74 лет ($46,1^{0/0000}$), в 2017–2021 гг. – в возрастных интервалах 35–39 ($46,5^{0/0000}$), 45–49 и 60–64 лет (по $47,8^{0/0000}$) (рис. 1). Средний возраст заболевших статистически значимых различий не имел и составил в 2017–2021 гг.

$52,0 \pm 1,1$ года. В динамике стандартизованные показатели заболеваемости РШМ в ТО стабильно высокие (2007–2011 гг. – $18,3 \pm 0,7^{0/0000}$; 2017–2021 гг. – $18,8 \pm 0,7^{0/0000}$) и статистически значимо выше, чем в СФО ($16,1 \pm 0,2^{0/0000}$ и $17,7 \pm 0,2^{0/0000}$ соответственно) и РФ (2011 г. – $13,7 \pm 0,1^{0/0000}$, 2021 г. – $13,6 \pm 0,1^{0/0000}$).

Несмотря на рост выявляемости I стадии РШМ с 35,7 % в 2011 г. до 49,4 % в 2021 г., статистически значимых изменений в динамике не наблюдалось ($R^2=0,3$; $p=0,0859$), изменения носили волнообразный характер. Аналогично выявляемость карциномы *in situ* выросла с 12,2 % в 2011 г. до 26,7 % в 2021 г. (минимальное значение – 4,4 % в 2016 г.), но статистически значимых изменений в динамике не наблюдалось также ($R^2=0,2$; $p=0,1369$), изменения носили нелинейный характер (рис. 2). Волнообразный характер выявления ранних форм РШМ определяет актуальность первичной профилактики женского населения ТО, особенно в молодом возрасте.

Вакцинация против ВПЧ в ТО. В ТО были реализованы 2 областные целевые программы. Основные мероприятия, проведенные в рамках целевой программы «Профилактика онкогинекологических заболеваний и реабилитация женщин, перенесших указанные заболевания, на 2008–2010 годы», включали: 1) первичную профилактику РШМ – вакцинацию против ВПЧ; 2) вторичную профилактику РШМ – лечение предраковой патологии шейки и тела матки; 3) реабилитацию больных гинекологическим раком репродуктивного возраста в условиях местного реабилитационного центра. Программа «Неотложные мероприятия по совершенствованию онкологической помощи населению

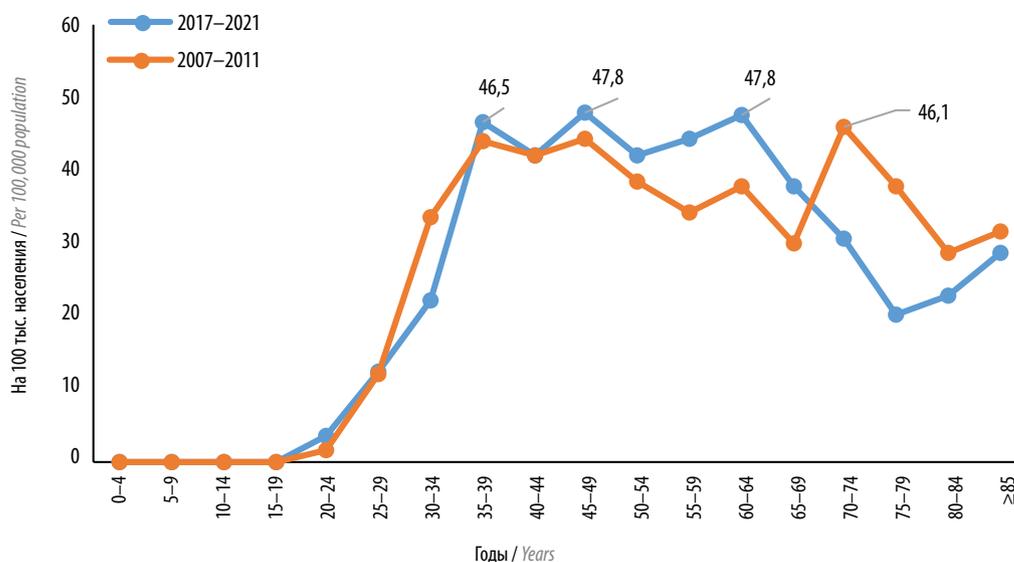


Рис. 1. Повозрастные показатели (на 100 тыс. населения) заболеваемости раком шейки матки женского населения Томской области в 2007–2011 и 2017–2021 гг.

Fig. 1. Age-specific cervical cancer incidence rates (per 100,000 population) in the female population of the Tomsk region in 2007–2011 and 2017–2021

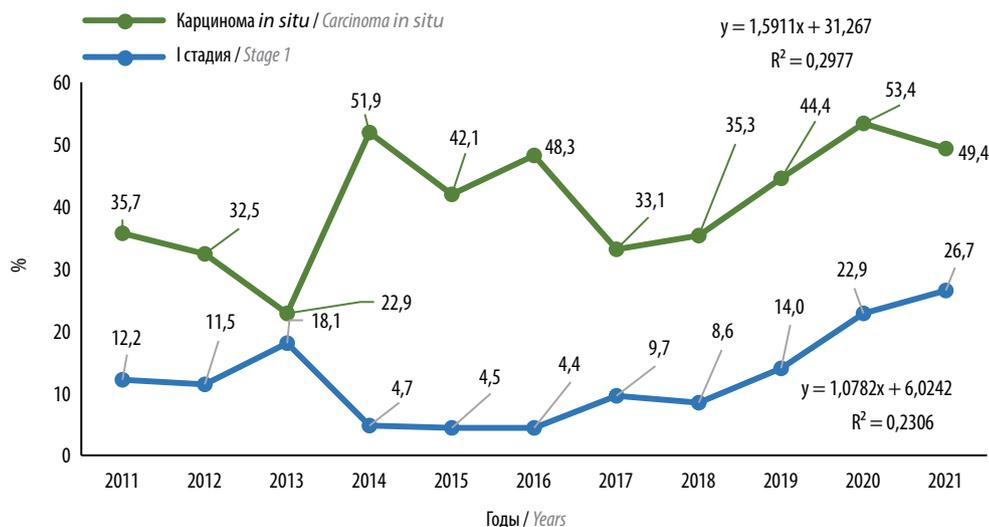


Рис. 2. Выявляемость начальных стадий (%) рака шейки матки у женского населения Томской области в 2011–2021 гг.

Fig. 2. Early detection of cervical cancer (%) in the female population of the Tomsk region in 2011–2021

Томской области на 2011–2013 годы» включала: 1) первичную профилактику РШМ – вакцинацию против ВПЧ; 2) вторичную профилактику РШМ – лечение предраковой патологии шейки матки. Реализация этих программ осуществлялась на базе Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

В рамках программ было вакцинировано против ВПЧ 455 девочек и молодых женщин в возрасте 9–26 лет, из которых в группу для оценки вошли 439 (96,5 %), с элиминацией из анализа пациенток, выбывших (до 2016 г.) в другие регионы РФ (г. Санкт-Петербург, Краснодарский край, Кемеровская область, Новосибирская область, Ямало-Ненецкий автономный округ, Московская область). Основная когорта вакцинированных была в возрасте 9–18 лет (243 случая; 55,3 %). Вакцинация проводилась зарегистрированными в РФ вакцинами против ВПЧ Церварикс и Гардасил. Применялась 3-этапная вакцинация. У значительной части привитого контингента (67,7 %) отмечена удовлетворительная переносимость, наиболее распространенными нежелательными явлениями при проведении вакцинации были боль в месте инъекции (18,5 %), головная боль, головокружение (5,5 %) (табл. 1). Все нежелательные явления были I степени тяжести и не требовали какой-либо коррекции. Полученный результат подтверждает ранее опубликованные данные о высокой безопасности и хорошей переносимости вакцинации.

Проанализирована ВПЧ-ассоциированная патология шейки матки у привитых девочек в течение последующего 14-летнего наблюдения по сведениям медицинской информационной системы БАРС Томской области и регионального медико-дозиметрического

Таблица 1. Нежелательные явления при проведении вакцинации

Table 1. Adverse events during vaccination

Нежелательное явление Adverse event	Число случаев, n Number of cases, n	Удельный вес, % Specific gravity, %
Боль в месте инъекции Pain at the injection site	81	18,45
Головная боль, головокружение, боль в месте инъекции Headache, dizziness, pain at the injection site	2	0,46
Головная боль, головокружение Headache, dizziness	24	5,47
Головная боль, головокружение, повышение температуры тела Headache, dizziness, fever	1	0,23
Головокружение Dizziness	1	0,23
Покраснение в месте инъекции Redness at the injection site	6	1,37
Покраснение и боль в месте инъекции Redness and pain at the injection site	13	2,96
Повышение температуры тела Increase in body temperature	14	3,19
Нет нежелательных явлений No adverse events	297	67,65
Всего Total	439	100

регистра населения ЗАТО Северск и персонала Сибирского химического комбината. По результатам оценки данных ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки выявлено не было.

В 2022 г. благодаря усилиям Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» и депутатам областной думы ТО стартовала новая программа вакцинации против ВПЧ: регион закупил 2240 доз двухкомпонентной вакцины за счет бюджетных средств на сумму 15 млн рублей. Вакцинация против РШМ в рамках этой программы была запланирована для девочек 9–13 лет групп риска (из многодетных и неблагополучных семей; девочки, оставшиеся без попечения родителей; ВИЧ-инфицированные; из семей с отягощенным семейным онкологическим анамнезом). В первые же месяцы с начала действия программы привились 980 девочек. Вакцинация проводилась на базе детских поликлиник в прививочных кабинетах. Оперативные сроки реализации региональной программы вакцинации против ВПЧ свидетельствуют о приверженности вакцинации против ВПЧ-инфекции медицинских сотрудников и прежде всего – педиатрического звена. Необходимо отметить, что в некоторых регионах РФ наблюдается слабая осведомленность работников здравоохранения об актуальности проблемы папилломавирусных инфекций – об эпидемиологии ВПЧ-ассоциированных заболеваний в мире, в России, о современной концепции профилактики данных заболеваний, – что тормозит популяризацию прогрессивного метода профилактики и требует внедрения инновационных образовательных технологий для медицинских работников и населения, а также властных структур, определяющих направления территориального здравоохранения и их финансирование [25]. К сожалению, в настоящее время объем доз вакцин, закупаемых в ТО, недостаточен для того, чтобы охватить целевую группу женского населения и, соответственно, существенно сократить высокую заболеваемость РШМ в ТО.

Дальнейшее проведение вакцинации против ВПЧ имеет социальную направленность и перспективно для дальнейшего выполнения за счет средств областных бюджетов той или иной территории, пока вакцина против ВПЧ-инфекции не будет включена в национальный календарь профилактических прививок.

Согласно структуре женского населения ТО 2021 г., для снижения заболеваемости РШМ с охватом 90 % (34880 случаев) когорты девочек 9–13 лет при стоимости 1 дозы вакцины 10 500 руб. (требуется двукратное введение) необходимо более 802 млн рублей на первичную вакцинацию против ВПЧ только в 2022 г. и более 143 млн рублей ежегодно (без учета ставок дисконтирования на инфляцию и прогнозного снижения численности девочек в динамике) (табл. 2).

Таблица 2. Расчетная стоимость вакцинации против вируса папилломы человека в Томской области при условии охвата когорты вакцинируемых в 90, 80, 50 %

Table 2. Estimated cost of vaccination against human papillomavirus in Tomsk region, provided that the cohort of vaccinated girls is 90, 80, 50 %

Когорта Cohort	Число случаев, n Number of cases, n	Стоимость вакцинации, руб. Cost of vaccination, rub.
Девочки 9 лет Girls 9 years old	6839	141 567 300,00
Девочки 10 лет Girls 10 years old	6591	136 433 700,00
Девочки 11 лет Girls 11 years old	6435	133 204 500,00
Девочки 12 лет Girls 12 years old	6587	136 350 900,00
Девочки 13 лет Girls 13 years old	6362	131 693 400,00
Девочки 14 лет Girls 14 years old	5941	122 978 700,00
Вся когорта Whole cohort	38 755	891 365 000,00
90 % случаев от всей когорты девочек 9–14 лет 90 % cases of entire cohort girls 9–14 years	34 880	802 228 500,00
80 % случаев от всей когорты девочек 9–14 лет 80 % cases of entire cohort girls 9–14 years	31 004	713 092 000,00
50 % случаев от всей когорты девочек 9–14 лет 50 % cases of entire cohort girls 9–14 years	19 378	445 682 500,00

Выводы

Профилактика РШМ является приоритетным направлением развития общественного здравоохранения во всем мире. Профилактические меры по снижению заболеваемости ВПЧ-ассоциированными болезнями должны охватывать всю целевую группу девочек-подростков.

Впервые в РФ на примере ТО оценивались результаты влияния вакцинации против ВПЧ на патологию шейки матки за 14-летний период. Объем анализируемой выборки в ТО сопоставим с числом привитых по региональным программам в Северо-Западном федеральном округе: в 2018 г. вакцинировано 580 девочек, в 2019 г. – 674, в 2020 г. – 1668. При этом наиболее значительная доля вакцинированных – 90,1 % – в 2020 г. приходилась всего на 3 региона

Северо-Западного федерального округа: Санкт-Петербург – 65,5 % (1093 пациентки), Республика Карелия – 15,4 % (257 пациенток) и Республика Коми – 9,1 % (153 пациентки) [26]. В последние годы объемы проводимой вакцинации в рамках региональных программ резко сократились по сравнению с 2007–2016 гг., когда в Московской области было привито более 19 тыс. девочек-подростков [18]. В г. Санкт-Петербурге за счет городского и муниципального бюджета в период с 2012 по 2014 г. было вакцинировано 22 548 девочек в возрасте 12–13 лет (13 % подлежащих вакцинации), с 2015 по 2018 г. – 13 062 девочки (7,5 % подлежащих вакцинации) [12].

Оценка эффективности вакцинации против ВПЧ, проведенной в рамках реализации 2 областных целевых программ в ТО, свидетельствует о ее безопасности и 100 % эффективности в плане снижения частоты ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки в группе вакцинированных. Реализуемая в настоящее время

в ТО программа дает возможность охватить лишь небольшую часть целевой группы девочек без существенного влияния на распространенность РШМ. На основе полученных в исследовании данных с учетом мирового опыта вакцинопрофилактики актуальна разработка математической модели целесообразной и эффективной стратегии вакцинации от ВПЧ для отдельно взятой территории. В основе программного построения лежит прогнозирование эпидемиологических характеристик РШМ в зависимости от процентного охвата вакцинируемой когорты, времени после проведения вакцинации, демографических показателей, фактора миграции женского населения, с учетом оценки прямых и косвенных социально-экономических потерь и затрат. Модель позволит оптимизировать финансовые затраты на проведение первичной профилактики РШМ для каждой изучаемой территории с учетом не только демографических показателей, но и социально-экономического ущерба от РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Чернышова А.Л. и др. Вакцинация против ВПЧ – первичная профилактика рака шейки матки. 2-е изд., перераб. и доп. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2011. 116 с.
Kolomiets L.A., Churuksaeva O.N., Chernyshova A.L. et al. Vaccination against HPV – primary prevention of cervical cancer. 2nd edn., rev. and add. Tomsk: Publishing House “Pechatnaya manufaktura”, 2011. 116 p. (In Russ.)
2. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Онкотропная папилломавирусная инфекция и прогноз течения рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал 2013;(1):82–7.
Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A. Oncotropic human papillomavirus infection and prognosis of cervical cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2013;(1):82–7. (In Russ.)
3. International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones, 2014. Available at: <http://www.hrvcenter.se/html/refclones.html>.
4. Хрянин А.А., Решетников О.В., Коломиец Л.А. Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции. Вестник дерматологии и венерологии 2009;(5):49–55.
Khryanin A.A., Reshetnikov O.V., Kolomiets L.A. New horizons for the prevention of the papilloma viral infection. *Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of Dermatology and Venereology* 2009;(5):49–55. (In Russ.)
5. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014;89(43):465–91.
6. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: федеральные клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. М.: ПедиатрЪ, 2016. 40 с.
Vaccination of diseases caused by the human papillomavirus: federal clinical guidelines. Ministry of Health of Russia, Russian Union of Pediatricians. Moscow: *Pediatr*, 2016. 40 p. (In Russ.)
7. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization, 2020. Available at: <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>.
8. Привалова Т.Е., Суrowцева О.В., Андриянов Д.В. Преимущества гендерно-нейтральной стратегии вакцинации для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и искоренения ВПЧ-инфекции в целом. Актуальное состояние вакцинации против ВПЧ в мире. Педиатрическая фармакология 2021;18(3):239–44. DOI: 10.15690/pf.v18i3.2285
Privalova T.E., Surovtseva O.V., Andriyanov D.V. Benefits of gender-neutral vaccination strategy for the prevention of HPV-associated diseases and the eradication of HPV infection in general. Current state of HPV vaccination in the World. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2021;18(3):239–44. (In Russ.). DOI: 10.15690/pf.v18i3.2285
9. Introduction of HPV (human papillomavirus) vaccine. Geneva, World Health Organization. Available at: <https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen/hpv>.
10. Филиппов О.В., Большакова Л.Н., Елагина Т.Н. и др. Региональный календарь профилактических прививок в Москве: история, развитие, перспективы. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2020;19(4):63–75. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-63-75
Filippov O.V., Bolshakova L.N., Elagina T.N. et al. Regional schedule of vaccination in Moscow: history, development, prospects. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2020;19(4):63–75. (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-63-75
11. Краснополяский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В. и др. Эффективность вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области. Альманах клинической медицины 2015;(37):105–10. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-37-105-110
Krasnopol'skiy V.I., Logutova L.S., Zarochentseva N.V. et al. Efficacy of vaccine prevention of HPV-associated diseases and cervical cancer in the Moscow region. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2015;(37):105–10. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2015-37-105-110
12. Симаходский А.С., Ипполитова М.Ф. Опыт формирования и реализации региональной программы иммунизации детского населения Санкт-Петербурга против

- папилломавирусной инфекции. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2019;18(3):65–70. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-65-70
- Simakhodskiy A.S., Ippolitova M.F. Experience of formation and implementation of the Regional Program of Immunization of Children's Population of St. Petersburg against papillomavirus infection. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2019;18(3):65–70. (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-65-70
13. Приказ Минздрава Свердловской области № 1895-п, Управления Роспотребнадзора по Свердловской области № 01-01-01-01/393 от 01.11.2017 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок Свердловской области». Доступно по: https://minzdrav.midural.ru/uploads/document/3628/1895zamena_06112017.pdf. Health Ministry Order of the Sverdlovsk Region No. 1895-p, Office of Rospotrebnadzor for the Sverdlovsk Region No. 01-01-01-01/393 dated November 1, 2017 "On approval of preventive vaccinations regional calendar in the Sverdlovsk Region". Available at: https://minzdrav.midural.ru/uploads/document/3628/1895zamena_06112017.pdf. (In Russ.)
 14. Приказ Министерства здравоохранения Пермского края от 24.01.2018 № СЭД-34-01-06-37, Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю от 14.02.2018 № 51 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок Пермского края». Доступно по: https://59.rospotrebnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=a1f859c3-ce1c-417a-b417-69ce0f617551&groupId=10156. Health Ministry Order of the Perm Territory January 24, 2018 No. SED-34-01-06-37, Office of Rospotrebnadzor for the Perm Territory February 14, 2018 No. 51 "On approval of preventive vaccinations regional calendar of the Perm Territory". Available at: https://59.rospotrebnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=a1f859c3-ce1c-417a-b417-69ce0f617551&groupId=10156. (In Russ.)
 15. Приказ Министерства здравоохранения Челябинской области № 685, Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Челябинской области № 105 от 09.04.2018 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок Челябинской области». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/543725735>. Health Ministry Order of the Chelyabinsk Region No. 685, of the Federal Service Office for Consumer Rights Protection and Human Welfare Supervision in the Chelyabinsk Region No. 105 of 04/09/2018 "On approval of the regional calendar of preventive vaccinations in the Chelyabinsk Region". Available at: <https://docs.cntd.ru/document/543725735>. (In Russ.)
 16. Белоцерковцева Л.Д., Майер Ю.И., Коваленко Л.В. Репродуктивное поведение подростков и опыт профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2018;17(1):92–100. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-1-92-100
Belotserkovtseva L.D., Mayer Yu.I., Kovalenko L.V. Reproductive behaviour of adolescents and an experience of preventing HPV-associated diseases in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2018;17(1):92–100. (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2018-1-92-100
 17. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Гинекологическая заболеваемость девочек в Московской области в период проведения программы вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции. *Доктор.Ру* 2021;20(8):23–7. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-23-27
Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M. Gynaecological morbidity in girls in moscow region within the context of the preventive vaccination against papilloma viral infection. *Doctor.Ru* 2021;20(8):23–7. (In Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-23-27
 18. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Опыт реализации программ первичной профилактики заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека, в Московской области. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2017;16(6):59–65. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-6-59-65
Zarochentseva N.V., Belaya J.M. Experience in the implementation of programs for primary prevention of human papillomavirus-associated diseases in the Moscow region. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2017;16(6):59–65. (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-6-59-65
 19. Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424.
 20. Markowitz L.E., Hariri S., Lin C. et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *J Infect Dis* 2013;208:385–93.
 21. Paavonen J., Naud P., Salmeron J. et al. HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a doubleblind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301.
 22. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д. и др. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2014.
Petrova G.V., Gretsova O.P., Kaprin A.D. et al. Characteristics and methods for calculating medical and statistical indicators, operations in oncology. Moscow: P. Hertenzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2014. (In Russ.)
 23. Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Пикалова Л.В. и др. Влияние COVID-19 на эпидемиологическую ситуацию с раком шейки матки в Иркутской области и г. Иркутске (2010–2020 гг.). *Опухоли женской репродуктивной системы* 2022;18(1):66–75. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-66-75
Zhuykova L.D., Ananina O.A., Pikalova L.V. et al. Impact of COVID-19 on the epidemiological situation of cervical cancer in Irkutsk region and Irkutsk city (2010–2020). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2022;18(1):66–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-66-75
 24. Жуйкова Л.Д., Одинцова И.Н., Ананина О.А. и др. Заболеваемость раком шейки матки в Сибирском федеральном округе. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020;16(4):76–83. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-76-83
Zhuikova L.D., Odintsova I.N., Ananina O.A. et al. Cervical cancer incidence in the Siberian Federal District. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(4):76–83. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-76-83
 25. Борисевич Г.А., Борзунов И.В., Базите И.И., Кононова И.Н. Медико-социологическая оценка приверженности к специфической профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний населения и медицинских работников Свердловской области. *Уральский медицинский журнал* 2019;10(178):136–9. DOI: 10.25694/URMJ.2019.10.35
Borisevich G.A., Borzunov I.V., Bazite I.I., Kononova I.N. Medical-sociological assessment of addition to specific prevention of HPV-associated diseases of the population and medical workers of the Sverdlovsk region. *Ural Medical Journal = Uralskiy medicinskiy zhurnal* 2019;10(178):136–9. (In Russ.). DOI: 10.25694/URMJ.2019.10.35

26. Чернобровкина А.Е., Ашрафян Л.А., Башкетова Н.С. Вакцинация против HPV как основополагающий механизм снижения заболеваемости и смертности вирус папиллома индуцированным раком для будущего поколения в современных условиях. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки 2022;(3):230–5. DOI: 10.37882/2223-2966.2022.03.37

Chernobrovkina A.E., Ashrafyan L.A., Bashketova N.S. Vaccination against HPV as a fundamental mechanism for reducing incidence and mortality papillomavirus-induced cancer future generation in modern conditions. *Sovremennaya nauka: aktualnye problemy teorii i praktiki*. Seriya: Estestvennyye i tekhnicheskije nauki = Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: Natural and technical sciences 2022;(3):230–5. (In Russ.). DOI: 10.37882/2223-2966.2022.03.37

Вклад авторов

О.А. Ананина, Л.Д. Пикалова, В.Ю. Мосолков: анализ полученных данных, написание статьи;
Л.А. Коломиец, Л.Д. Жуйкова: разработка дизайна исследования, написание статьи;
О.Н. Чуруксаева, А.Л. Чернышова, А.Б. Виллерт: сбор и анализ полученных данных.

Authors' contribution

O.A. Ananina, L.D. Pikalova, V.Yu. Mosolkov: data analysis, writing the article;
L.A. Kolomiets, L.D. Zhuykova: developing study design, writing the article;
O.N. Churuksaeva, A.L. Chernyshova, A.B. Villert: data collection and analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Ананина / O.A. Ananina: <https://orcid.org/0000-0001-8002-3189>
Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>
Л.Д. Жуйкова / L.D. Zhuykova: <https://orcid.org/0000-0003-3536-8473>
О.Н. Чуруксаева / O.N. Churuksaeva: <https://orcid.org/0000-0003-3439-8830>
А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>
А.Б. Виллерт / A.B. Villert: <https://orcid.org/0000-0002-2773-1917>
Л.Д. Пикалова / L.D. Pikalova: <https://orcid.org/0000-0003-1453-2254>

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 и правил биоэтики. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The work was approved by the local ethics committee of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Статья поступила: 02.02.2023. Принята к публикации: 20.03.2023.
Article submitted: 02.02.2023. Accepted for publication: 20.03.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-129-135



Особенности клинического течения рака шейки матки у пациенток, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

А.Г. Кедрова^{1,2}, А.О. Шумейкина^{1,3}, С.Э. Красильников^{1,3}, Т.А. Гремя², А.С. Мансурова⁴

¹Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речуновская, 15;

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

³ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2;

⁴ГБУЗ НО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 630108 Новосибирск, ул. Плеханова, 2

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

Введение. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), – антропонозная ретровирусная инфекция с медленным развитием, длительным течением и разнообразными клиническими проявлениями, которая завершается развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). За последние 4 десятилетия пандемия ВИЧ/СПИДа признана одной из самых серьезных мировых проблем общественного здравоохранения. По оценкам, в 2022 г. во всем мире насчитывается около 38 млн человек, живущих с ВИЧ, 53 % составляют женщины. На долю России приходится 1 168 000 больных. Заболеваемость и распространенность ВИЧ-инфекции по регионам характеризуются неоднородностью. Регионы высокой распространенности рака шейки матки (РШМ) соответствуют региону высокой распространенности ВИЧ-инфекции, что связано с длительной и агрессивной персистенцией вируса папилломы человека у инфицированных пациенток. Коинфекция ВИЧ является основным фактором риска развития предраковых поражений эпителия шейки матки, вызванных вирусом папилломы человека, и быстрого их прогрессирования до инвазивного рака.

Цель исследования – современная оценка факторов риска неблагоприятного прогноза у больных РШМ с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Нами проанализированы 15 клинических наблюдений больных РШМ с ВИЧ-инфекцией, проходивших лечение в ГБУЗ НО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» или ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» в период 2016–2021 гг.

Результаты. В результате выполненного анализа мы обнаружили, что средний возраст пациенток составлял 38 лет, все пациентки имели ВПЧ-положительный статус, с учетом наличия ВИЧ-инфекции и плоскоклеточного РШМ рассматривались как больные СПИДом, имели вирусную нагрузку РНК более 400 копий/мл и начальное количество CD4 не менее 350 клеток/мл. Во время лечения РШМ все пациентки получали современную комбинированную ретровирусную терапию, включая Ламивудин-Эдвансд 300 мг/сут. 10 пациенток получили комплексное лечение, 8 – химиолучевую терапию.

Выводы. С учетом более агрессивного течения РШМ у женщин с ВИЧ-инфекцией планирование лечения должна проводить многопрофильная команда, обязательно включающая инфекциониста, клинического фармаколога, радиотерапевта, онкогинеколога. Противоопухолевое лечение следует назначать в максимальном объеме в зависимости от стадии заболевания, с интенсивной ретровирусной терапией. ВИЧ-положительные женщины, больные РШМ, нуждаются в особом внимании, чтобы гарантировать завершение запланированного лечения для оптимизации отдаленных результатов.

Ключевые слова: рак шейки матки, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, синдром приобретенного иммунодефицита, Ламивудин-Эдвансд

Для цитирования: Кедрова А.Г., Шумейкина А.О., Красильников С.Э. и др. Особенности клинического течения рака шейки матки у пациенток, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):129–35. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-129-135

Clinical characteristics of cervical cancer in patients infected with human immunodeficiency virus

A.G. Kedrova^{1,2}, A.O. Shumeykina^{1,3}, S.E. Krasilnikov^{1,3}, T.A. Greyan², A.S. Mansurova⁴

¹Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

²Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

³Novosibirsk National Research State University; 2 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia;

⁴Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 2 Plakhotnogo St., Novosibirsk 630108, Russia

Contacts: Anna Genrikhovna Kedrova kedrova.anna@gmail.com

Background. Infection caused by human immunodeficiency virus (HIV) is a slowly developing anthroponosis with a long course and a variety of clinical manifestations, which finally results in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Over the past 4 decades, the HIV/AIDS pandemic has been considered as one of the world's most serious public health problems. Globally, there were approximately 38 million people living with HIV in 2022; 53 % of them were women. The number of HIV-infected patients living in Russia reaches 1,168,000. The incidence and prevalence of HIV infection varies across different regions of Russia. High prevalence of cervical cancer usually correlates with HIV prevalence, which is associated with the long-term and aggressive persistence of human papillomavirus (HPV) in HIV patients. HIV co-infection is believed to be the main risk factor for HPV-related precancerous lesions to the cervical epithelium and their rapid progression to invasive cancer.

Aim. To analyze risk factors for poor prognosis in HIV-infected patients with HPV.

Materials and methods. This study included 15 HIV-infected patients with cervical cancer treated in Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary or Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia between 2016 and 2021.

Results. Median age of the patients was 38 years; all of them were HPV-positive. Their viral load was >400 copies/mL and baseline CD4+ cell count ≥ 350 cells/mL. All patients were diagnosed with AIDS, given the presence of HPV infection. During the therapy for cervical cancer, patients also received combination antiretroviral treatment, including Lamivudine Advanced at a dose of 300 mg/day. Ten patients received comprehensive treatment, while 8 patients received chemoradiotherapy.

Conclusion. Given the more aggressive course of cervical cancer in HIV-infected patients, their treatment plan should be developed by a multidisciplinary team, including an infectious disease specialist, clinical pharmacologist, radiotherapist, and gynecological oncologist. Such patients should receive maximal antitumor treatment, as well as intensive antiretroviral therapy. HIV-positive women with cervical cancer require special attention to ensure treatment completion and to optimize long-term outcomes.

Keywords: cervical cancer, human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome, Lamivudine Advanced

For citation: Kedrova A.G., Shumeykina A.O., Krasilnikov S.E. et al. Clinical characteristics of cervical cancer in patients infected with human immunodeficiency virus. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(1):129–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-129-135

Введение

По заболеваемости и смертности рак шейки матки (РШМ) занимает 4-е место среди всех онкологических заболеваний. В 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 604 127 новых случаев РШМ и 341 831 смерть от него [1]. В России в 2020 г. взято на учет 14 468 женщин с впервые выявленным инвазивным РШМ, из них почти 34 % имели III–IV стадию болезни [2]. За последние 4 десятилетия пандемия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)/синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) признана Всемирной организацией здравоохранения одной из серьезных мировых проблем общественного здравоохранения, так как насчитывается 37,7 млн инфицированных, из них 53 % составляют женщины [3]. Регионы высокой распространенности РШМ соответствуют регионам высокой распространенности ВИЧ-инфекции, что характерно

для стран с низким и средним уровнем дохода населения. В 1993 г. Центрами по контролю и профилактике заболеваний США инвазивный РШМ был отнесен к СПИД-индикаторным состояниям (т.е. маркерам клинически значимой иммуносупрессии), так как было доказано, что коинфекция ВИЧ является основным фактором риска развития предраковых поражений, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), и быстрого их прогрессирования до инвазивного рака. У женщин с ВИЧ более чем в 3 раза выше риск заболеть РШМ [4]. По данным метаанализа G. Liu и соавт., ВИЧ-положительные женщины имели более высокий риск заражения любым ВПЧ, но чаще у них наблюдалась персистенция ВПЧ типов 16 и 18 высокого онко-риска [5].

По данным метаанализа, изучавшего взаимное влияние ВИЧ и ВПЧ и включившего 19 883 женщины,

было показано, что даже при нормальных цитологических мазках инфицированность ВПЧ типа 16 отмечалась у 13 % женщин [6], и в этой группе в большинстве случаев этот фактор риска развития РШМ сочетался с другими, такими как большое число половых партнеров, раннее начало половой жизни, курение [7]. Проспективных исследований по лечению и прогнозу больных РШМ с ВИЧ-инфекцией крайне мало, но в них доказана роль иммунного статуса, в частности уровня CD4-лимфоцитов. Более высокий уровень CD4 (которого удавалось добиться путем полноценной противовирусной терапии) являлся благоприятным прогностическим фактором для больных РШМ [8]. Все приведенные аргументы делают тему клинического изучения особенностей течения РШМ у ВИЧ-инфицированных женщин актуальной и своевременной для России.

Цель нашего исследования – ретроспективный анализ 18 историй болезни пациенток с РШМ, имеющих ВИЧ-инфекцию, а также многогранная оценка комбинированного подхода к лечению таких больных.

Материалы и методы

В это ретроспективное исследование были включены 18 пациенток с гистологически подтвержденным инвазивным РШМ и подтвержденной иммуноферментным анализом ВИЧ-инфекцией, получавших

специализированную онкологическую помощь в ГБУЗ НО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» или ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» в период 2016–2021 гг. Для систематизации данных был составлен кодификатор, который позволил выделить факторы прогноза, влияющие на лечение пациенток.

Аналізу подлежали следующие показатели: возраст пациенток, длительность ВИЧ-инфекции и ее терапии, уровень основных показателей крови, оценка уровня CD4, факторы риска развития РШМ (ВПЧ-статус, курение, число половых партнеров, прием комбинированных оральных контрацептивов), гистологический тип опухоли, стадия распространенности болезни, проведенное лечение, переносимость и эффективность терапии. Основные данные представлены в таблице.

С учетом специфики таких пациенток, не всегда адекватно относящихся к своему лечению, проследить отдаленные результаты удалось только у 8 больных. В большинстве случаев наблюдение за женщинами велось нерегулярно.

У всех пациенток был диагностирован местно-распространенный РШМ, и все они уже получали

Характеристика первичного лечения пациенток с рецидивами HSIL, n = 18

Characteristics of the initial treatment in patients with recurrent HSIL, n = 18

Показатель Parameter	Значение Value
1	2
Средний возраст, лет Mean age, years	38,0 ± 5,8
Гистологический тип опухоли – плоскоклеточный рак, n: Tumor histology: squamous cell carcinoma, n:	
ороговевающий keratinizing	6
неороговевающий non-keratinizing	12
Иммуногистохимическое исследование (ретроспективно) – p16-положительный, n Retrospective immunohistochemical staining: p16-positive, n	18
ВПЧ-статус, n: HPV status, n:	
известен перед первичным лечением и ВПЧ-16+ known before initial treatment for HPV-16+	13
не определен unknown	5
Стадия заболевания, n: Disease stage, n:	
T1b1N0M0	2
T1b2N0M0	5
T1b2N1M0	3
T2bN1M0	5
T3aN1M0	3

Окончание таблицы
End of the table

1	2
Выполненное противоопухолевое лечение, n: Cancer treatment used, n: комбинированное (операция + лучевая терапия) combination (surgery + radiotherapy) комплексное (операция + химиолучевая терапия) comprehensive (surgery + chemoradiotherapy) химиолучевая терапия chemoradiotherapy	 7 3 8
Плановое противоопухолевое лечение, n: Cancer treatment, n: полностью закончено completed не выполнено полностью из-за побочных явлений not completed due to side effects	 13 5
Срок, прошедший с момента постановки диагноза ВИЧ-инфекции до начала антиретровирусной терапии, n: Time between HIV diagnosis and initiation of antiretroviral therapy, n: <1 года <1 year >1 года >1 years	 12 6
Рак шейки матки диагностирован, n: Cervical cancer diagnosed, n: при активном скрининге (цитологический мазок) at active screening (cytological smear) при появлении симптомов – кровянистых и мажущих выделений after symptom development (bloody or brown discharge)	 2 16
Срок, прошедший с начала лечения ВИЧ-инфекции до диагностики рака шейки матки, n: Time between antiretroviral treatment initiation and cervical cancer diagnosis, n: <2 лет <2 years до 3 лет <3 years от 3 до 5 лет 3 to 5 years 5–7 лет 5 to 7 years	 3 6 7 2
Количество копий РНК возбудителя в 1 мл плазмы крови (тест методом полимеразной цепной реакции) к моменту диагностики РШМ, n: Number of viral RNA copies per 1 mL of plasma (detected using polymerase chain reaction) upon cervical cancer diagnosis, n: >200 >400 до 12 000 up to 12,000	 8 7 3
Медиана числа CD4-клеток в начале лечения, кл/мкл Median CD4 cell count at baseline, cells/ μ L	 385 \pm 156
Схемы антиретровирусной терапии во время лечения рака шейки матки, n: Regimens of antiretroviral therapy used during treatment for cervical cancer, n: Ламивудин-Эдвансд + зидовудин + ритонавир Lamivudine Advanced + zidovudine + ritonavir Ламивудин-Эдвансд + тенофовир + эфавиренз Lamivudine Advanced + tenofovir + efavirenz Ламивудин-Эдвансд + долутегравир Lamivudine Advanced + dolutegravir тенофовир + Ламивудин-Эдвансд + невирапин tenofovir + Lamivudine Advanced + nevirapine	 9 4 2 3

Примечание. HSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение тяжелой степени; ВПЧ – вирус папилломы человека; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

Note. HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesion; HPV – human papillomavirus; HIV – human immunodeficiency virus.

современное антиретровирусное лечение, что позволяло иметь хорошие показатели вирусной нагрузки и иммунного статуса. План специализированного противоопухолевого лечения составлялся на мультидисциплинарном консилиуме с учетом стадии заболевания, функционального статуса больной, совместно с врачом-инфекционистом.

Результаты

Анализ 18 историй болезни показал, что, несмотря на исходный неплохой функциональный статус ВИЧ-инфицированных пациенток с РШМ и предписанную современную антиретровирусную терапию, онкологическое лечение было сопряжено с частыми сложностями, как инфекционными, так и социально-характерологическими, что увеличивало сроки терапии. Те пациентки, которым была предложена операция на первом этапе, были более комплаентны и получали своевременно всю необходимую поддерживающую терапию. Серьезных осложнений выполненной расширенной экстирпации матки с тазовой лимфаденэктомией у проанализированных 10 больных не возникло. Дополнительная антибактериальная терапия и гемотрансфузия в ранний послеоперационный период потребовались 4 пациенткам, что связано с их изначально худшим иммунологическим статусом по показателю уровня CD4-клеток. При проведении лучевой терапии уже после суммарной очаговой дозы 30 Гр часто наблюдались эпизоды миелосупрессии, также повышающей риск развития бактериальных осложнений. При этом время проведения лечения увеличивалось; так, у 3 больных курс химиолучевой терапии растянулся на 12–14 нед, а сеансы брахитерапии проводились только 1 раз в неделю. Присоединение химиотерапии цисплатином увеличивало риск нарастания иммунодефицита за счет истощения CD4-T-лимфоцитов в большей степени, чем CD8-T-клеток, и в меньшей степени, чем В-клеток и естественных киллеров, что требовало двойной антибактериальной терапии с противогрибковыми препаратами, так как практически у всех больных фиксировалось повышение температуры через 2 дня после введения цисплатина, при этом у 3 пациенток доза цисплатина была снижена на 2 уровня и была минимальной. Только у 2 больных, дважды, было зафиксировано снижение количества CD4-клеток до уровня <200 кл/мм³, что заставило также временно приостановить лечение, а затем последовали невыполненные посещения онколога. В целом любая гематологическая токсичность III–IV степени тяжести зафиксирована только у 2 больных, что требовало дорогой поддерживающей терапии. Во всех историях болезни отмечалось, что пациентки неукоснительно принимают антиретровирусную терапию, которая была незначительно скорректирована у 3 больных.

Обсуждение

Инфекция, вызванная ВИЧ, — антропонозная ретровирусная инфекция с медленным развитием, длительным течением и разнообразными клиническими проявлениями, которая завершается развитием СПИДа. Диагностированный РШМ доказывает, что пациентка подошла к этому рубежу болезни. ВИЧ — РНК-геномный вирус, характеризующийся способностью передавать информацию с ДНК на РНК, при этом основными клетками-мишенями вируса являются различные CD4+ -клетки, и когда вирус проникает в них, на матрице геномной РНК (+) синтезируется комплементарная нить ДНК (с участием фермент-обратной транскриптазы, или ревертазы), а затем вторая нить ДНК. С помощью фермента интегразы двунитчатая молекула встраивается в ДНК клетки-хозяина. В процессе транскрипции и последующей трансляции ретровирусные белки «нарезаются» вирусной протеазой на зрелые инфекционные агенты [9]. На несколько механизмов жизнедеятельности вируса могут воздействовать лекарственные препараты. Препарат Ламивудин-Эдвансд (ЗТС) относится к группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и является наиболее часто назначаемым в схемах лечения у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также при терапии больных вирусным гепатитом В. Клинический опыт применения данного препарата накоплен с 1989 г. (зарегистрирован препарат в 1996 г.), и Ламивудин-Эдвансд отмечен как менее токсичный агент для митохондриальной ДНК, чем другие ретровирусные препараты [10]. Ламивудин-Эдвансд представляет собой аналог цитидина, обладает хорошей переносимостью и в настоящее время входит в состав различных комбинированных препаратов [11]. Некоторые клиницисты считают, что недостатком Ламивудина-Эдвансд является приобретение вирусом мутации M184V, но есть работы, в которых показано, что закрепление мутации в популяции вируса приносит даже определенную пользу, частично возвращая чувствительность к зидовудину и снижая репликативную способность вируса [11]. Стандартные дозы препарата 300 мг/сут однократно или по 1 таблетке 150 мг 2 раза в день хорошо переносятся, что очень важно при лечении онкологических больных. Все анализируемые истории болезни указывают, что применение Ламивудина-Эдвансд не было прекращено ни одной пациенткой за время онкологического лечения и в период наблюдения. Подобранные комбинированные схемы терапии с Ламивудином-Эдвансд имели хороший эффект и переносимость.

В целом все авторы отмечают, что больных РШМ, имеющих ВИЧ-инфекцию, крайне трудно вести из-за множества возникающих факторов, таких как иммунодефицит, риск развития бактериальной инфекции, токсичность лечения, особенно при химиолучевой терапии. Всегда непросто понять и осмыслить лекарственные

взаимодействия, частый дефицит питания у таких больных и, в некоторой степени, социальные составляющие [12]. Современная антиретровирусная терапия обеспечивает резкое улучшение иммунного статуса ВИЧ-инфицированных и, как следствие, дает возможность назначить им специализированное лечение и увеличить их выживаемость [13]. Наши данные дополняют существующее ограниченное число публикаций по лечению больных РШМ, инфицированных ВИЧ. Мы показали, что эти больные могут переносить адекватное специализированное лечение и контролироваться по показателям вирусной нагрузки и иммунного статуса. Несмотря на то, что большинство авторов высказывают мнение о крайне агрессивном течении РШМ у больных СПИДом, у нас сложилось мнение, что при достижении контроля над вирусом и хорошей

сопроводительной терапии удастся достичь и онкологических успехов в лечении.

Выводы

Количество CD4-клеток является важным параметром для определения иммунного статуса у ВИЧ-положительных пациентов, следовательно, крайне важно оптимизировать антиретровирусную терапию и поддерживать уровень CD4-клеток не менее 400 кл/мл³ для планирования эффективных стратегий лечения местно-распространенных форм РШМ. Также необходимо проводить тщательный мониторинг гематологических параметров во время лечения и адекватную интенсивную поддерживающую терапию, включая применение колониестимулирующих факторов и современных антибактериальных комбинаций препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022.
Situation with cancer care in Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. Moscow, 2022. (In Russ.)
- The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global HIV & AIDS Statistics – Fact Sheet. Accessed August 5, 2021.
- Clifford G.M., Tully S., Franceschi S. Carcinogenicity of human papillomavirus (HPV) types in HIV-positive women: a meta-analysis from HPV infection to cervical cancer. *Clin Infect Dis* 2017;64(9):1228–35. DOI: 10.1093/cid/cix135
- Liu G., Sharma M., Tan N., Barnabas R.V. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS* 2018;32(6):795–808. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001765
- Josep B., Chiramana H. 2004. Extensive subcutaneous metastasis from squamous cell carcinoma of the cervix in patient with HIV. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(1):176–7. DOI: 10.1111/j.1048-891x.2004.014213.x-1
- Montaño M.A., Chagomerana M.B., Borok M. et al. Impact of antiretroviral therapy on cancer treatment outcomes among people living with HIV in low- and middle-income countries: a systematic review. *Curr HIV/AIDS Rep* 2021;18(2):105–16. DOI: 10.1007/s11904-021-00542-5
- Gurram L., Mohanty S., Chopra S. et al. Outcomes of cervical cancer in HIV-positive women treated with radiotherapy at a tertiary care center in India. *JCO Global Oncol* 2022;8:e2100312. DOI: 10.1200/GO.21.00312
- Юрин О.Г., Ефремова О.С. Европейские и Американские рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции. *Медицинский совет* 2017;(4):67–72.
Yurin O.G., Efremova O.S. European and American guidelines for the treatment of HIV infection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2017;(4):67–72. (In Russ.)
- Elion R.A., Witt M.D. Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors in the treatment of HIV: focus on efficacy. 2003. Medscape. Available at: http://www.medscape.com/viewprogram/2830_pnt.
- Лечение ВИЧ-инфекции: 2011 г. Под ред. К. Хоффмана, Ю.К. Рокштро. М., 2012. С. 91.
Treatment of HIV-infection: 2011. Ed. by C. Hoffmann, J.K. Rockstroh. Moscow, 2012. P. 91. (In Russ.)
- Einstein M.H., Ndlovu N., Lee J. et al. Cisplatin and radiation therapy in HIV-positive women with locally advanced cervical cancer in sub-Saharan Africa: A phase II study of the AIDS malignancy consortium. *Gynecol Oncol* 2019;153:20–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.01.023
- Simonds H.M., Neugut A.I., Jacobson J.S. HIV status and acute hematologic toxicity among patients with cervix cancer undergoing radical chemoradiation. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(5):884–90. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000441

Вклад авторов

А.Г. Кедрова, А.О. Шумейкина, С.Э. Красильников, Т.А. Греян, А.С. Мансурова: разработка дизайна исследования, сбор и анализ полученных данных, написание статьи.

Authors' contribution

A.G. Kedrova, A.O. Shumeykina, S.E. Krasilnikov, T.A. Greyan, A.S. Mansurova: research design development, data collection and analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

С.Э. Красильников / S.E. Krasilnikov: <https://orcid.org/0000-0003-0687-0894>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. 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». Исследование носило ретроспективный характер.

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 Russia. The study was retrospective.

Перитонеальный глиоматоз при тератоме яичника: краткий обзор литературы и случай из практики

А.Ю. Шаманова^{1,2}, В.В. Саевец^{1,2}, С.В. Хохлова³, Г.В. Сычугов^{1,2}, К.С. Аристархова¹,
Л.В. Ярина^{1,2}, Ю.В. Ключник¹

¹ГАОУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454048 Челябинск, ул. Воровского, 64;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4

Контакты: Анна Юрьевна Шаманова anna-sha@bk.ru

Злокачественные новообразования органов малого таза и брюшной полости часто ассоциированы с перитонеальным глиоматозом (ПГ). Обнаружение ПГ и его дифференцировка с карциноматозом и иными изменениями в ткани с использованием ультразвукового метода исследования, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии крайне затруднительны. Вопросы патогенеза ПГ, его влияния на течение основного опухолевого процесса, а также связи с показателями общей и безрецидивной выживаемости остаются дискуссионными. Полагаем, что описание встречаемого на практике ПГ крайне актуально в аспекте рассмотрения возможности наличия такой патологии при опухолевом процессе и включения ПГ в дифференциально-диагностический ряд при диагностике изменений сальника и брюшины малого таза и брюшной полости различными методами (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, интраоперационное срочное гистологическое исследование).

Ключевые слова: перитонеальный глиоматоз, рак яичников, тератома яичника, глиоматоз брюшины, диагностика, прогнозирование

Для цитирования: Шаманова А.Ю., Саевец В.В., Хохлова С.В. и др. Перитонеальный глиоматоз при тератоме яичника: краткий обзор литературы и случай из практики. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):136–42. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-18-1-136-142

Peritoneal gliomatosis in ovarian teratoma: a brief review of the literature and a case report

A. Yu. Shamanova^{1,2}, V. V. Saevevts^{1,2}, S. V. Khohlova³, G. V. Sychugov^{1,2}, K. S. Aristarkhova¹, L. V. Yarina^{1,2}, Yu. V. Klyuchnik¹

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

²South-Ural State Medical University; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454048, Russia;

³National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Anna Yuryevna Shamanova anna-sha@bk.ru

Malignant neoplasms of the pelvic organs and abdominal cavity are often associated with peritoneal gliomatosis (PG). Detection of PG and its differentiation from carcinomatosis and other changes in the tissue using ultrasound, magnetic resonance imaging, computed tomography is extremely limited. Questions of the pathogenesis of PG, its influence on the course of the main tumor process, as well as the relationship with indicators of overall and relapse-free survival remain debatable. We believe that the description of the PG encountered in practice is extremely relevant in the aspect of considering the possibility of the presence of such a pathology in the tumor process and the inclusion of PG in the differential diagnostic series in the diagnosis of changes in the omentum and peritoneum of the small pelvis and abdominal cavity using various methods (ultrasound, magnetic resonance imaging, intraoperative urgent histological examination).

Keywords: peritoneal gliomatosis, ovarian cancer, ovarian teratoma, peritoneal gliomatosis, diagnosis, prognosis

For citation: Shamanova A.Yu., Saevets V.V., Khohlova S.V. et al. Peritoneal gliomatosis in ovarian teratoma: a brief review of the literature and a case report. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(1):136–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-136-142

Злокачественные новообразования яичников, такие как рак яичников (РЯ), незрелая тератома и др., представляют собой опухолевые процессы различного гистогенеза, диагностика которых возможна при помощи различных инструментальных методов. Рост опухоли яичников нередко сопровождается изменениями в окружающих тканях. К ним можно отнести прорастание опухоли в соседние органы и ткани при распространенных стадиях РЯ, канцероматоз брюшины и сальника при РЯ, а также вариант перитонеального глиоматоза (ПГ), встречающегося при тератомах яичников и иных органов (печени, желчного пузыря и др.) [1–3].

Обнаружение и дифференцировка ПГ с иными изменениями с использованием ультразвукового метода исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ) крайне затруднительны. Нередко ПГ принимается за канцероматоз брюшины. Это крайне важно помнить при его инструментальной дифференциальной диагностике [4, 5].

Некоторые вопросы патогенеза ПГ, а также влияние такого изменения ткани на течение основного опухолевого процесса остаются дискуссионными. Некоторые исследователи полагают, что ПГ есть не что иное, как вариант внедрения и разрастания глиальных клеток в тканях, окружающих опухоль, с нарушением их функциональности [6]. Другие авторы полагают, что ПГ развивается отсроченно в результате интраоперационного заноса глиальных клеток на брюшину и может малигнизироваться с приобретением свойств атипичных клеток [7–9].

Имеющиеся публикации в научной литературе сообщают о том, что ПГ при незрелых тератомах яичников ассоциирован с более благоприятным безрецидивным течением основного заболевания в сравнении с незрелой тератомой без ПГ [10]. При этом на сегодняшний день наличие ПГ при тератомах яичника не имеет отражения в клинических рекомендациях и не влияет на выбор тактики лечения пациенток. Полагаем, что описание встречаемого на практике ПГ крайне актуально в аспекте рассмотрения возможности наличия такой патологии при опухолевом процессе и включения ПГ в дифференциально-диагностический ряд при диагностике изменений сальника и брюшины малого таза и брюшной полости различными методами (УЗИ, МРТ, интраоперационное срочное гистологическое исследование).

Клинический случай

Пациентка А., 33 лет, была направлена в ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии

и ядерной медицины» с диагнозом новообразования неизвестного/неопределенного характера левого яичника, установленным в ходе планового обследования у гинеколога. В течение 6 мес от момента направления пациентки на дообследование не являлась. За это время стала отмечать увеличение живота в размерах, снижение массы тела на 15 кг. На момент обращения жалобы на дискомфорт в левой фланковой области, общую слабость, похудание и увеличение живота в размерах. Лабораторные общеклинические и биохимические показатели крови в пределах возрастного-половой нормы. При осмотре у гинеколога было выявлено новообразование, исходящее из малого таза, размерами до 19–20 см в диаметре, с бугристыми неровными контурами, ограниченно смещаемое, занимающее большую часть брюшной полости. УЗИ и МРТ малого таза: объемное новообразование, занимающее весь малый таз и брюшную полость, с распространением до мечевидного отростка, с жидкостным и тканевым компонентами; умеренно выраженный асцит, канцероматоз брюшины. УЗИ-признаки злокачественного новообразования яичников, канцероматоз. Асцит. U-3. ORADS 5.

По решению консилиума пациентка госпитализирована в онкологическое гинекологическое отделение ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» для интраоперационной прижизненной патологоанатомической верификации новообразования левого яичника и определения тактики и объема хирургического лечения.

На срочное гистологическое исследование прислано новообразование яичника, макроскопически солидно-кистозной структуры, размерами 25,0 × 22,0 × 20,0 см, капсула гладкая блестящая, на разрезе ткань опухоли пестрого вида, с чередованием красных, розовых участков, неравномерной консистенции, с очагами костной плотности (рис. 1). В ходе срочного гистологического исследования верифицирована незрелая тератома левого яичника. С учетом гистологических данных объем хирургического лечения составил левостороннюю аднексэктомию, резекцию сальника, биопсию брюшины правой и левой подвздошной, паравезикальной и диафрагмальной областей, дугласова пространства.

Макроскопически сальник представлен желтой дольчатой тканью мягкоэластичной консистенции, инъецированной сосудами, без визуальных изменений, без узловых образований и очаговых уплотнений ткани, с равномерным диффузным сетчатым рисунком по типу инъецированности сосудами.

Проведено плановое микроскопическое исследование опухоли после стандартной гистологической обработки



Рис. 1. Макроскопический вид тератомы яичника на разрезе с чередованием участков опухоли, различных по виду, цвету, консистенции
Fig. 1. Macroscopic view of an ovarian teratoma on a cut with alternating tumor areas, different in appearance, color, consistency

тканевого материала опухоли яичника, сальника и фрагментов брюшины. При световой микроскопии опухоль яичника сформирована соединительнотканными стенками кист с фиброзом и выстилкой цилиндрическим эпителием. В некоторых полях зрения определяются структуры кожи, представленные зрелым многослойным плоским эпителием с придатками в виде волосяных фолликулов, сальных и потовых желез. В иных полях зрения определяются мелкокалиберные кисты, выстланные многослойным плоским неороговевающим эпителием; некоторые кисты выстланы эпителием кишечного и бронхиального типов. Определяются участки глиальной ткани, а также фокусы (>3 в поле зрения) незрелой нейроэктодермы. Элементы незрелой нейроэктодермы в капсуле опухоли яичника отсутствуют. Опухольных эмболов в сосудах, периневральной и периваскулярной инвазии не выявлено (рис. 2).

При гистологическом исследовании во фрагментах сальника и брюшины различных локализаций выявлено множество разноразмерных округлых узелков из зрелой глиальной ткани, в некоторых полях зрения – с лимфо-гистиоцитарной скудной инфильтрацией (рис. 3, 4).

Гистологическое заключение: ICD-O code 9080/3 – незрелая тератома левого яичника high grade (grade 3). Зрелый глиоматоз grade 0 сальника, брюшины правой

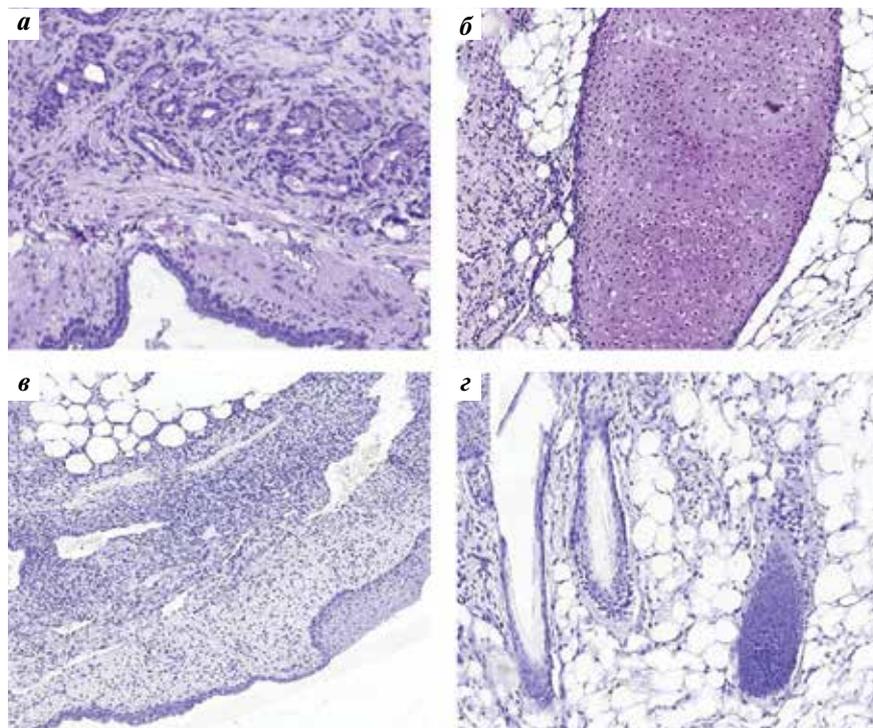


Рис. 2. Микроскопическая картина зрелого компонента тератомы яичника. Участки зрелой тератомы яичника: а – структуры придатков кожи в ткани опухоли; б – участки зрелой хрящевой и жировой ткани; в – зрелый многослойный плоский эпителий; г – придатки кожи (волосные фолликулы) в жировой ткани. Окрасивание гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 2. Microscopic picture of the mature component of ovarian teratoma. Sites of mature ovarian teratoma: а – structures of skin appendages in the tumor tissue; б – areas of mature cartilage and adipose tissue; в – mature stratified squamous epithelium; г – skin appendages (hair follicles) in adipose tissue. Hematoxylin and eosin staining, ×200

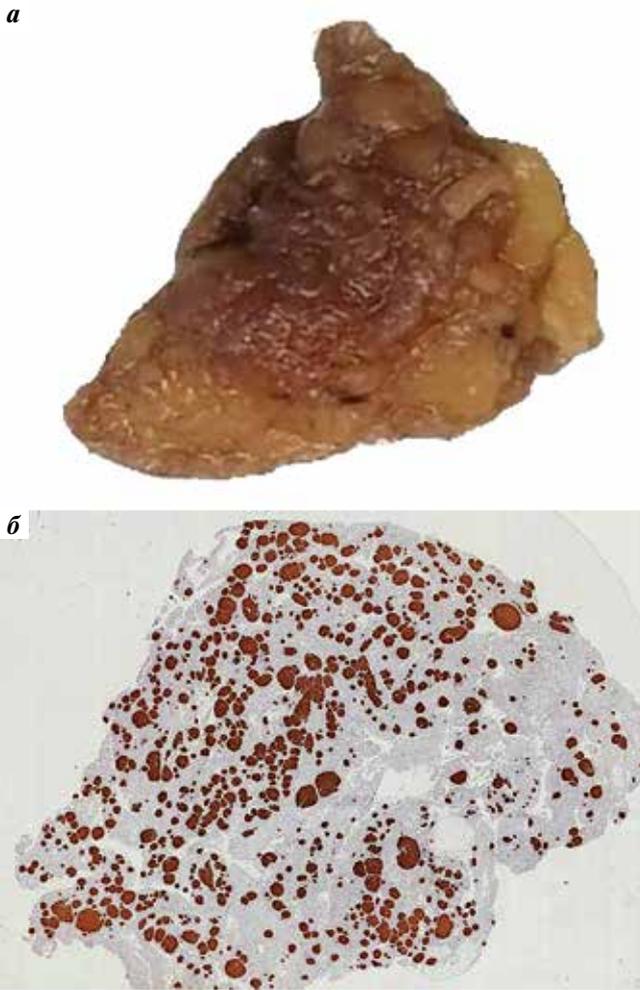


Рис. 3. Фрагменты сальника: а – макроскопический вид ткани сальника, фиксированного в 10 % нейтральном формалине. На фоне серо-желтых участков ткани сальника определяются диффузно очаги ткани серо-коричневого цвета, однородной консистенции; б – иммуногистохимическая экспрессия в ткани сальника маркера GFAP в очагах зрелой глиальной ткани, световая микроскопия, $\times 100$

Fig. 3. Fragments of the omentum: а – macroscopic view of the tissue of the omentum fixed in 10 % neutral formalin. Against the background of gray-yellow areas of the omentum tissue, diffuse foci of gray-brown tissue of a homogeneous consistency are determined; б – immunohistochemical expression of GFAP marker in omentum tissue in foci of mature glial tissue, light microscopy, $\times 100$

и левой подвздошной, диафрагмальной, паравезикальной областей и дугласова пространства с признаками низкоактивного воспалительного процесса. Фиброз, очаговый гиалиноз брюшины правого и левого бокового каналов.

Пациентка консультирована д. м. н., проф. С.В. Хохловой (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»). С учетом возраста, клинко-инструментальных данных, объема поражения за пациенткой установлено динамическое наблюдение с проведением контрольных исследований. В ближайшем периоде наблюдения (8 мес) данных, указывающих на прогрессирование заболевания, не выявлено.

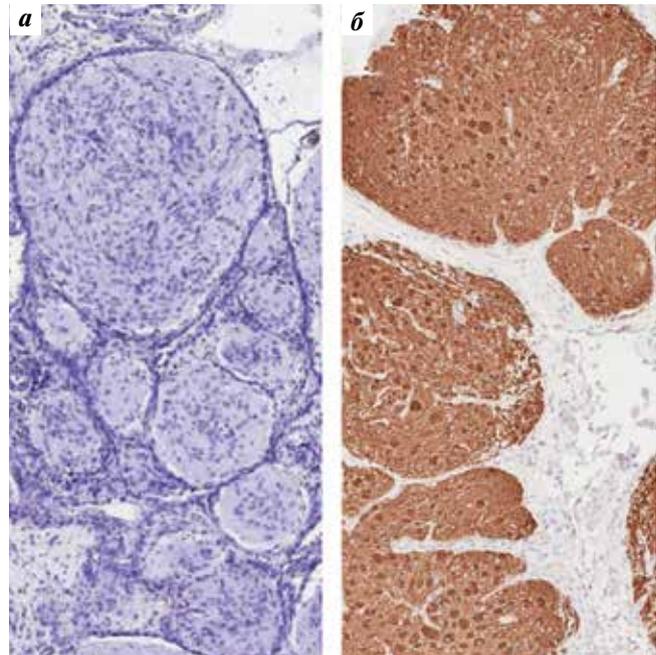


Рис. 4. Глиальные очаги в сальнике: а – окрашивание гематоксилином и эозином; б – иммуногистохимическая экспрессия GFAP, $\times 200$

Fig. 4. Glial foci in the omentum: а – hematoxylin and eosin staining; б – immunohistochemical expression of GFAP, $\times 200$

Очаги зрелой глиальной ткани на поверхности брюшины, сальника и абдоминальных лимфатических узлов определяются как ПГ. Встречается ПГ у пациентов со зрелой или незрелой тератомой различных органов [11, 12].

Большинство случаев ПГ связаны с незрелыми тератомами яичников. При этом сообщалось о редких случаях внебрюшинного глиоматоза, связанного с экстрагонадными тератомами (желудка, желчного пузыря, печени и других органов) [1–3, 13].

Хотя патогенез ПГ остается неясным, существует несколько теорий формирования и развития ПГ. Теория лимфатической диссеминации указывает на возможность миграции нервных клеток по лимфатическим сосудам. Данное мнение авторами было высказано на основании обнаружения очагов зрелой глиальной ткани в лимфатических узлах: парааортальных и тазовых. А в случаях обнаружения незрелых глиальных элементов авторы рассматривали их не как узловый глиоматоз, а как метастазы незрелой тератомы [7].

Другая теория состоит в том, что ПГ происходит из незлокачественных стволовых клеток, которые дифференцируются в глиальные клетки при изменении окружающей среды, и его генетический фон отличается от такового тератомы [11, 12].

Одна из широко распространенных теорий гласит, что ГП возникает в результате имплантации незрелой нервной или зрелой глиальной ткани в брюшину, и это происходит после хирургического лечения или спонтанного разрыва капсулы тератомы [6].

Также авторами описана топографо-анатомическая связь участков брюшины с ПГ, прилежающим к дефектам капсулы тератомы [14]. По данным S.J. Robboy и R.E. Scully, в 11 из 12 случаев тератомы яичников капсула опухоли либо имела разрыв, либо была спаяна с сальником или структурой придатков [15].

По данным D. Wang и соавт., в ряде случаев ПГ был обнаружен в ходе операций по поводу тератомы [7]. Однако в некоторых случаях ПГ возникал в отдаленном послеоперационном периоде [8, 9].

Инструментальные методы диагностики, такие как УЗИ и МРТ брюшной полости, не всегда позволяют выявить ПГ и дифференцировать его от рецидива опухоли. В описываемом нами случае по результатам УЗИ и МРТ было высказано предположение о наличии канцероматоза сальника и брюшины, при этом данное состояние не было подтверждено «золотым стандартом» диагностики – гистологическим исследованием. Несмотря на то, что большинство случаев ПГ протекают доброкачественно, сообщалось и о случаях злокачественной трансформации [4, 5].

И все же несколько исследований показали возможность диагностики ПГ. Так, КТ при ПГ может идентифицировать асцит и множественные перитонеальные узелки диаметром от 0,3 до 1,2 см [16].

По данным КТ ПГ проявляется в виде мягкотканых перитонеальных узелков и новообразований, уплотнением сальника и сопутствующим асцитом, новообразованием в области придатков, напоминающим тератому. На T2-взвешенных МР-изображениях отложения глиальной ткани являются многодольковыми и имеют однородную высокую интенсивность сигнала. Результаты визуализации глиоматоза брюшины идентичны результатам визуализации перитонеального карциноматоза при РЯ. В случае опухоли яичников результаты визуализации сами по себе не могут помочь в дифференциации диффузного канцероматоза брюшины от доброкачественных глиальных образований [17].

По мнению некоторых авторов, глиальные очаги генетически не связаны с тератомой. В исследовании [11] было показано, что глиальные имплантаты при ПГ не связаны с тератомой яичников и возникают из нормальных клеток, таких как плюрипотентные мюллеровы стволовые клетки. Возможно, перитонеальные стволовые клетки могут дифференцироваться в глиальные клетки при стимуляции некоторых факторов, секретируемых тератомами [9]. Описанное авторами возникновение ПГ после вентрикулоперитонеальных шунтирующих операций объясняет возможность заноса глиальной ткани из спинномозговой жидкости в брюшную полость через шунт [6]. Имеются сообщения о связи ПГ с беременностью и вентрикулоперитонеальными шунтами, выполненными по поводу гидроцефалии [18, 19]. ПГ был описан у детей без те-

ратом, у которых в раннем младенчестве были установлены вентрикуло-перитонеальные шунты. В этом случае нейральные факторы роста, обычно присутствующие в спинномозговой жидкости, могут проникать в брюшину через шунт и таким же образом индуцировать глиальную дифференцировку [20].

Диффузно рассеянные перитонеальные мелкие узелки серовато-коричневого цвета, обнаруживаемые во время операции, могут быть ошибочно диагностированы как канцероматоз. В таких случаях при широко распространенной имплантации глиальной ткани оптимальная резекция не может быть достигнута. Однако сообщалось, что ПГ имеет благоприятный прогноз. По данным N.R. Yoon и соавт., показатели общей выживаемости не отличались в случаях незрелых тератом яичников с ПГ и при его отсутствии [10].

Часто ПГ диагностируют в ходе гистологического исследования. Иногда дифференцировка ПГ от канцероматоза при низкодифференцированных эпителиальных опухолях яичников может быть затруднена. ПГ может быть подтвержден иммуногистохимической экспрессией глиальной ткани нейронального маркера GFAP, представляющий собой белок промежуточных филаментов, который экспрессируется при развитии астроцитов в нервной ткани плода.

В описанном нами клиническом случае типичная гистологическая картина, а также иммуногистохимическое окрашивание GFAP подтвердили глиальную природу ткани. При этом, по данным ряда авторов, интенсивная экспрессия маркера GFAP часто свидетельствует о том, что опухолевые клетки являются зрелыми и хорошо дифференцированными [21].

В научной литературе описаны некоторые варианты течения и исхода ПГ. Так, по данным A.M. Müller и соавт., ПГ был бессимптомным либо обнаружен при повторном хирургическом вмешательстве; при этом описаны случаи, когда ПГ подвергался «фибробластической трансформации» и постепенно организовывался в фиброз [22, 23]. Наряду с этим ПГ может трансформироваться в злокачественные глиальные новообразования, такие как глиобластома [5].

Результаты исследования F.F. Nogales и соавт. показали, что клетки опухоли, ассоциированной с ПГ, во всех случаях интенсивно экспрессировали маркер SOX2 [24]. SOX2 является одним из ключевых факторов поддержания плюрипотентности в стволовых клетках [25, 26], и его экспрессия необходима для индукции дифференцировки стволовых клеток в сторону нейральной линии [27, 28]. Так, G.C. Koren и соавт. показали, что стволовые клетки, полученные из костного мозга, могут подвергаться глиальной дифференцировке [29]. Микроокружение стволовых клеток способно индуцировать специфический путь дифференцировки, и возможно, что некоторые тератомы с обильным глиальным компонентом секретируют

факторы, индуцирующие глиальную дифференцировку в брюшине [30].

Другие авторы полагают, что источником ПГ может быть метапластически измененный мезотелий брюшины [12].

Перитонеальный глиоматоз — патологическое состояние ткани брюшины, часто ассоциированное с доброкачественными и злокачественными опухолями органов малого таза и брюшной полости. Глиальная ткань либо имплантационно попадает на брюшину, либо развивается *de novo*. При этом отмечается зависимость показателей общей и безрецидивной выживаемости от наличия ПГ при тератомах яичника, ассоциированных с ПГ. Важным моментом является риск малигнизации глиальной ткани.

При злокачественных новообразованиях яичников эпителиального происхождения и тератомах яичников предпочтительными методами диагностики являются КТ и совмещенная с КТ позитронно-эмиссионная

томография с введением контрастного вещества. Однако максимально достоверные результаты показывает МРТ, которая позволяет с высокой точностью дифференцировать фиброзные наложения при сопутствующих перитонитах, иные образования доброкачественного характера с канцероматозом. Ввиду того, что ПГ встречается нечасто и не имеет специфических признаков, его выявление является сложной задачей даже с применением метода МРТ. Таким образом, основным методом диагностики ПГ является гистологическое исследование опухолевой ткани.

Перитонеальный глиоматоз следует рассматривать как сопутствующее патологическое состояние при опухоли. Дальнейший анализ большего числа случаев ПГ может способствовать выявлению этиологопатогенетических закономерностей развития данной патологии, влияния ПГ на течение основного опухолевого заболевания и показатели выживаемости, а также возможные варианты исходов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Coulson W.F. Peritoneal gliomatosis from a gastric teratoma. *Am J Clin Pathol* 1990;94(1):87–9. DOI: 10.1093/ajcp/94.1.87
2. Torikai M., Tahara H., Kaji T. et al. Immature teratoma of gallbladder associated with gliomatosis peritonei: a case report. *J Pediatr Surg* 2007;42(10):E25–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.08.001
3. Lorusso D., Malaguti P., Trivellizzi I.N. et al. Unusual liver locations of growing teratoma syndrome in ovarian malignant germ cell tumors. *Gynecol Oncol Case Rep* 2011;1(1):24–5. DOI: 10.1016/j.gynor.2011.08.001
4. Shefren G., Collin J., Soriero O. Gliomatosis peritonei with malignant transformation: a case report and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(6Pt 1):1617–20; discussion 1620–1. DOI: 10.1016/0002-9378(91)91445-3
5. Dadmanesh F., Miller D., Swenerton K., Clement P. Gliomatosis peritonei with malignant transformation. *Mod Pathol* 1997;10(6):597–601.
6. Lobotesis K., U-King-Im J.M., Cross J.J. et al. Gliomatosis peritonei associated with a ventriculo-peritoneal shunt. *Clin Radiol* 2009;64(1):95–9. DOI: 10.1016/j.crad.2008.08.015
7. Wang D., Jia C.W., Feng R.E. et al. Gliomatosis peritonei: a series of eight cases and review of the literature. *J Ovarian Res* 2016;9(1):45. DOI: 10.1186/s13048-016-0256-5
8. Harms D., Jänig U., Göbel U. Gliomatosis peritonei in childhood and adolescence. *Clinicopathological study of 13 cases including immunohistochemical findings. Pathol Res Pract* 1989;184(4):422–30. DOI: 10.1016/S0344-0338(89)80038-X
9. Liang L., Zhang Y., Malpica A. et al. Gliomatosis peritonei: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 21 cases. *Mod Pathol* 2015;28(12):1613–20. DOI: 10.1038/modpathol.2015.116
10. Yoon N.R., Lee J.W., Kim B.G. et al. Gliomatosis peritonei is associated with frequent recurrence, but does not affect overall survival in patients with ovarian immature teratoma. *Virchows Arch* 2012;461(3):299–304. DOI: 10.1007/s00428-012-1285-0
11. Ferguson A.W., Katabuchi H., Ronnett B.M., Cho K.R. Glial implants in gliomatosis peritonei arise from normal tissue, not from the associated teratoma. *Am J Pathol* 2001;159(1):51–5. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61672-0
12. Kwan M.Y., Kalle W., Lau G.T., Chan J.K. Is gliomatosis peritonei derived from the associated ovarian teratoma? *Hum Pathol* 2004;35(6):685–8. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.01.025
13. Li J., Li S., Xiao D. et al. Extratesticular gliomatosis peritonei after mesenteric teratoma: a case report and literature review. *J Int Med Res* 2021;49(9):3000605211047076. DOI: 10.1177/03000605211047076
14. Nielsen S.N., Scheithauer B.W., Gaffey T.A. Gliomatosis peritonei. *Cancer* 1985;56(10):2499–503. DOI: 10.1002/1097-0142(19851115)56:10<2499::AID-CNCR2820561029>3.0.CO;2-0
15. Robboy S.J., Scully R.E. Ovarian teratoma with glial implants on the peritoneum. An analysis of 12 cases. *Hum Pathol* 1970;1(4):643–53. DOI: 10.1016/s0046-8177(70)80062-4
16. England R.A., de Souza N.M., Kaye S.B. Gliomatosis peritonei: MRI appearances and its potential role in follow up. *Br J Radiol* 2007;80(953):e101–4. DOI: 10.1259/bjr/16457460
17. Levy A.D., Shaw J.C., Sobin L.H. Secondary tumors and tumorlike lesions of the peritoneal cavity: imaging features with pathologic correlation. *Radiographics* 2009;29(2):347–73. DOI: 10.1148/rg.292085189
18. Heda S.A., Patrikar A.D., Bothale K.A., Mahore S.D. A rare case of immature ovarian teratoma with gliomatosis peritonei. *J Basic Clin Reprod Sci* 2014;3(2):126–9. DOI: 10.4103/2278-960X.140092
19. Das C.J., Sharma R., Thulkar S. et al. Mature ovarian teratoma with gliomatosis peritonei: a case report. *Indian J Cancer* 2005;42(3):165–7. DOI: 10.4103/0019-509x.17064
20. Hill D.A., Dehner L.P., White F.V., Langer J.C. Gliomatosis peritonei as a complication of a ventriculoperitoneal shunt: case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2000;35(3):497–9. DOI: 10.1016/s0022-3468(00)90221-5
21. Gu S., Wu Y.M., Hong L. et al. Glial fibrillary acidic protein expression is an indicator of teratoma maturation in children. *World J Pediatr* 2011;7(3):262–5. DOI: 10.1007/s12519-011-0258-8
22. Müller A.M., Söndgen D., Strunz R., Müller K.M. Gliomatosis peritonei: a report of two cases and review of the literature.

- Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;100(2):213–22. DOI: 10.1016/s0301-2115(01)00486-9
23. Fortt R.W., Mathie I.K. Gliomatosis peritonei caused by ovarian teratoma. J Clin Pathol 1969;22(3):348–53. PMID: 5784983. DOI: 10.1136/jcp.22.3.348
 24. Nogales F.F., Preda O., Dulcey I. Gliomatosis peritonei as a natural experiment in tissue differentiation. Int J Dev Biol 2012;56(10–12):969–74. DOI: 10.1387/ijdb.120172fn
 25. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007;131(5):861–72. DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019.23
 26. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006;126(4):663–76. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024
 27. Zhang S., Cui W. Sox2, a key factor in the regulation of pluripotency and neural differentiation. World J Stem Cells 2014;6(3):305–11. DOI: 10.4252/wjsc.v6.i3.305
 28. Maucksch C., Jones K.S., Connor B. Concise review: the involvement of SOX2 in direct reprogramming of induced neural stem/precursor cells. Stem Cells Transl Med 2012;2(8):579–83. DOI: 10.5966/sctm.2012-0179
 29. Kopen G.C., Prockop D.J., Phinney D.G. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96(19):10711–6. DOI: 10.1073/pnas.96.19.10711
 30. Furukawa S., Furukawa Y., Satoyoshi E., Hayashi K. Synthesis and secretion of nerve growth factor by mouse astroglial cells in culture. Biochem Biophys Res Commun 1986;136(1):57–63. DOI: 10.1016/0006-291x(86)90876-4

Вклад авторов

А.Ю. Шаманова, В.В. Саевец: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, подготовка рисунков, редактирование текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
С.В. Хохлова: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи;
Г.В. Сычугов, К.С. Аристархова: сбор и обработка материала, редактирование текста статьи;
Ю.В. Ключник, Л.В. Ярина: сбор и обработка материала, написание текста статьи, подготовка рисунков, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.Yu. Shamanova, V.V. Saevets: development of the concept and design of the study, collection and processing of material, writing the article, preparation of pictures, editing the article, review of publications on the topic of the article;
S.V. Khokhlova: development of the concept and design of the study, editing the article;
G.V. Sychugov, K.S. Aristarkhova: collection and processing of material, editing the article;
Yu.V. Klyuchnik, L.V. Yarina: collection and processing of material, writing the article, preparation of pictures, review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Шаманова / A.Yu. Shamanova: <https://orcid.org/0000-0002-9280-0608>
В.В. Саевец / V.V. Saevets: <https://orcid.org/0000-0003-2572-2408>
Г.В. Сычугов / G.V. Sychugov: <https://orcid.org/0000-0003-3251-6944>
К.С. Аристархова / K.S. Aristarkhova: <https://orcid.org/0000-0002-7552-3653>
Л.В. Ярина / L.V. Yarina: <https://orcid.org/0000-0002-5162-525X>
Ю.В. Ключник / Yu.V. Klyuchnik: <https://orcid.org/0000-0002-8900-6729>

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

Финансирование. Работа проведена 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: 07.11.2022. **Принята к публикации:** 27.12.2022.
Article submitted: 07.11.2022. **Accepted for publication:** 27.12.2022.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-143-150



Клинический случай муцинозной карциномы молочной железы у пациентки со злокачественной опухолью тела матки в анамнезе

А.В. Чёрная, П.В. Креслова, И.Е. Мешкова, Р.Х. Ульянова, В.В. Гридасов, С.С. Багненко, А.С. Мамонтова, С.А. Тятков, Е.К. Жильцова, Т.Т. Табагуа, Н.С. Попова

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

Контакты: Антонина Викторовна Чёрная dr.chernaya@mail.ru

Приведен пример муцинозной карциномы молочной железы с метастазами в кости черепа у пациентки со злокачественной опухолью тела матки в анамнезе. Данный клинический случай было решено продемонстрировать ввиду сложности дифференциальной диагностики муцинозной карциномы молочной железы с доброкачественными новообразованиями.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак тела матки, муцинозная карцинома, маммография, рентгенография, остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Для цитирования: Чёрная А.В., Креслова П.В., Мешкова И.Е. и др. Клинический случай муцинозной карциномы молочной железы у пациентки со злокачественной опухолью тела матки в анамнезе. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):143–50. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-18-1-143-150

Clinical case of mucinous breast cancer in a patient with endometrial cancer in anamnesis

A. V. Chernaya, P. V. Kreslova, I. E. Meshkova, R. Kh. Ulyanova, V. V. Gridasov, S. S. Bagnenko, A. S. Mamontova, S. A. Tyatkov, E. K. Zhiltsova, T. T. Tabagua, N. S. Popova

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

Contacts: Antonina Viktorovna Chernaya dr.chernaya@mail.ru

We report a case of mucinous breast cancer with metastases in the skull in a patient with endometrial cancer in anamnesis. We decided to demonstrate this clinical case because of the complexity of the differential diagnosis between mucinous breast cancer and benign breast tumor.

Keywords: breast cancer, endometrial cancer, mucinous cancer, mammography, X-ray, bone scintigraphy, ultrasound, magnetic resonance imaging, single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography

For citation: Chernaya A. V., Kreslova P. V., Meshkova I. E. et al. Clinical case of mucinous breast cancer in a patient with endometrial cancer in anamnesis. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(1):143–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-143-150

Введение

Муцинозная карцинома молочной железы (МЖ) является одной из наиболее редких форм рака молочной железы (РМЖ). Она составляет от 1 до 7 % всех гистотипов РМЖ и, как правило, имеет лучший прогноз, чем другие виды злокачественных новообразований [1].

Гистологически муцинозную карциному можно разделить на чистую и смешанную в зависимости от содержания муцина. Чистый тип состоит исключительно из опухолевой ткани с внеклеточной продукцией муцина более чем в 90 % опухоли (рис. 1), в то время как смешанная форма также содержит инфильтрирующий

эпителиальный компонент протоков без муцина (рис. 2). Чистые и смешанные муцинозные карциномы имеют разные прогнозы. Считается, что чистая муцинозная карцинома связана с лучшим прогнозом и более низкой частотой метастазирования [2, 3]. Частота метастазирования муцинозных карцином составляет 3–15 % [4]. Чаще всего поражаются кости (в основном поясничные и грудные позвонки, кости таза и ребра), легкие, печень, головной мозг, лимфатические узлы. Муцинозная карцинома МЖ преобладает у женщин в постменопаузе (средний возраст – 70 лет). Чистая муцинозная карцинома редко встречается у молодых пациентов до 35 лет (1 %).

Стоит отметить, что ввиду гистопатологических особенностей данная карцинома может протекать бессимптомно и зачастую ее можно диагностировать только при маммографическом скрининге [5]. При маммографии, ультразвуковом исследовании (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) она выглядит как дольчатое, довольно хорошо очерченное образование низкой плотности [1, 6]. Существуют различия в маммографическом внешнем виде чистых и смешанных муцинозных карцином, основанные на гистопатологических особенностях этих подвидов. Хорошо очерченные дольчатые края на маммограммах характерны для больших чистых опухолей и являются результатом экспансивной картины роста. Неровные края, независимо от размера опухоли, более характерны для смешанных муцинозных опухолей и объясня-

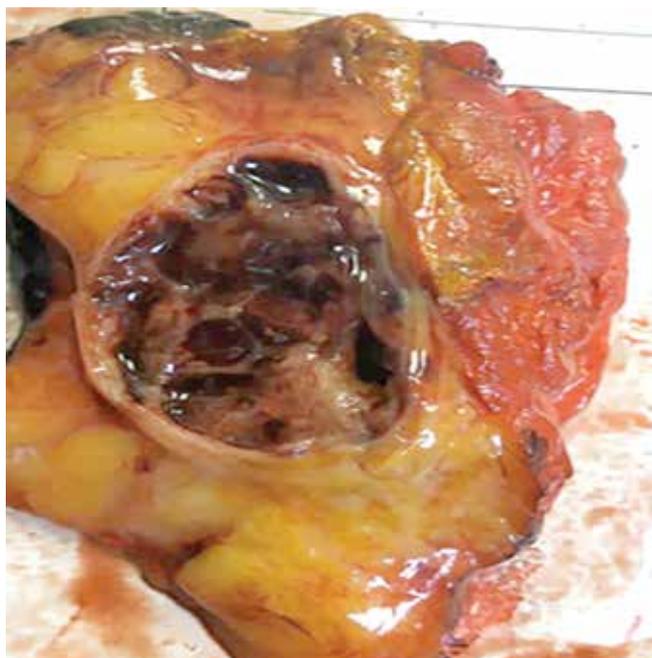


Рис. 1. Макропрепарат муцинозной карциномы молочной железы, чистый тип (оригинальная фотография)

Fig. 1. Gross specimen of pure mucinous carcinoma of the breast (original figure)



Рис. 2. Макропрепарат муцинозной карциномы молочной железы, смешанный тип (оригинальная фотография)

Fig. 2. Gross specimen of mixed mucinous carcinoma of the breast (original figure)

ются фиброзной и инфильтративной природой немучинозного компонента [7]. Кальцинаты в образовании обнаруживаются редко. Однако при их наличии имеется хорошая корреляция с гистологической особенностью этих опухолей, так как кальцинаты часто соответствуют инвазивному протоковому компоненту рака при смешанных опухолях [8].

При УЗИ муцинозная карцинома визуализируется как неоднородное образование с кистозным и солидным компонентами, со смешанным кровотоком при доплерографии. Гистологический подтип муцинозной карциномы при сонографии можно предсказать на основе эхогенности. Изоэхогенные образования обнаруживаются при чистой муцинозной карциноме, тогда как гипоехогенные – при смешанной [9].

По данным МРТ муцинозная карцинома имеет дольчатую форму с четкими неровными контурами и однородный гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях. При динамическом контрастировании отмечается неоднородное накопление контрастного препарата или накопление по периферии. При построении кривой «интенсивность сигнала/время» выявляется II тип [9].

Из-за медленного и экспансивного роста муцинозные опухоли могут имитировать доброкачественный процесс, поэтому их часто принимают за доброкачественные новообразования, такие как киста, аденома, фиброаденома МЖ [10].

В представленном нами ниже клиническом случае результаты маммографического обследования не позволили своевременно поставить верный диагноз и выявить онкологический процесс на ранней стадии.

Клинический случай

Пациентка 73 лет в 2020 г. обратилась в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с жалобами на кровянистые выделения из половых путей на фоне длительной менопаузы.

При объективном осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки физиологической окраски и влажности. Системы и органы без видимых отклонений. Наружные половые органы развиты соответственно возрасту и полу.

При осмотре в зеркалах: слизистая оболочка влагалища и шейки матки без патологических новообразований. Выделения светлые, скудные. Матка не увеличена, бугристая, плотная, смещаемая, безболезненная. Придатки с обеих сторон отчетливо не пальпируются. Своды свободные. Назначено УЗИ малого таза.

При УЗИ малого таза, трансвагинальной эхографии: матка размерами 40 × 30 × 34 мм, миометрий со склерозом и субсерозным миоматозным узлом по передней стенке. М-эхо 14 мм (>N), всю полость выполняет гиперэхогенное образование с неровными контурами и выраженным сосудистым компонентом, околоэндометриальный ободок местами истончен. Шейка матки не изменена. Яичники атрофичные. Заключение: рак тела матки с поражением всей полости и инвазией в миометрий до 1/2 толщины миометрия (не более 5 мм); миома матки небольших размеров (рис. 3).

Для оценки распространения опухолевого процесса была выполнена МРТ органов малого таза с контрастированием, по данным которой в полости матки определялось образование, характеризующееся менее интенсивным накоплением контрастного препарата, чем неизменный миометрий, с вероятной минимальной поверхностной инвазией в миометрий (<1/2 толщины)

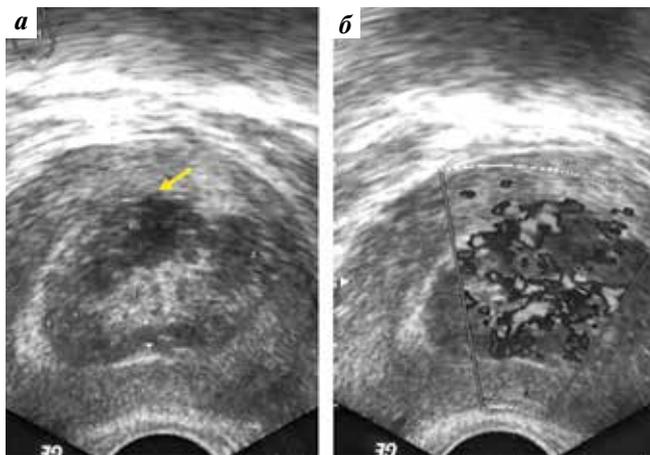


Рис. 3. Трансвагинальная эхография (стрелкой показана опухоль тела матки): а – В-режим; б – трансвагинальная эхография в сочетании с доплерографией

Fig. 3. Transvaginal sonography (the arrow shows the abdominal cancer): a – B mode; б – transvaginal sonography, color flow duplex mode

(рис. 4, 5). Увеличенных измененных лимфатических узлов в зоне сканирования не выявлено. Заключение: МР-картина карциномы тела матки с признаками поверхностной инвазии в миометрий (<1/2 его толщины).

Гистологическое заключение по результатам исследования послеоперационного препарата: эндометриоидная аденокарцинома тела матки G₁, фрагменты нормальной слизистой оболочки эндоцервикса и многослойного плоского эпителия. Рецепторы эстрогенов – 90 %, рецепторы прогестерона – 90 %, Ki-67 – 30 %.

Окончательный диагноз пациентки: рак тела матки cT1aN0M0. Выполнено оперативное вмешательство, включавшее лапароскопию, экстирпацию матки с придатками, тазовую лимфаденэктомию (рис. 6).

Всем пациенткам с патологией малого таза необходимо выполнение маммографии, так как давно установлено, что гормонозависимые опухоли репродуктивной системы (рак тела матки, МЖ и яичников) обладают общими факторами риска [11].

В этот же период пациентке была выполнена цифровая маммография. Новообразование в правой МЖ

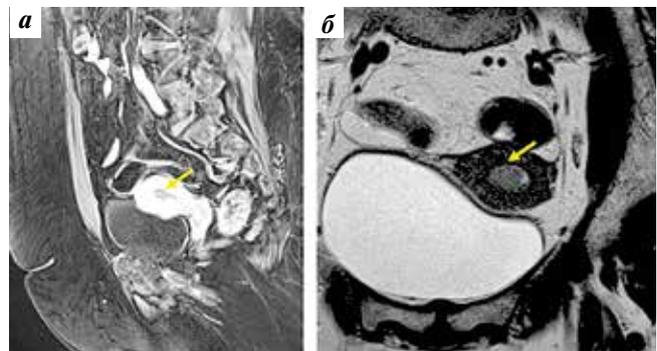


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография: а – T1 VIBE FS постконтрастное изображение. Образование в полости матки демонстрирует слабое накопление контрастного препарата; б – T2-высокоразрешающее изображение. Отмечается минимальная поверхностная инвазия опухоли в миометрий (стрелка)

Fig. 4. Magnetic resonance imaging: а – T1 VIBE FS post-contrast image. There is a mass lesion with minimal contrast enhancement in uterine cavity; б – T2 high-resolution image. There is minimal invasion of myometrium (arrow)

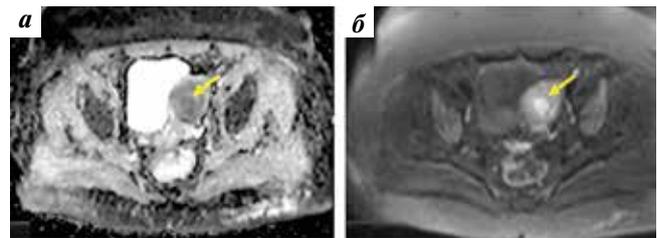


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография, диффузионно-взвешенные изображения: а – ADC; б – DWI, b = 800. Образование в полости матки с признаками ограничения диффузии (стрелки)

Fig. 5. Magnetic resonance imaging, diffusion-weighted images: а – ADC; б – DWI, b = 800. Mass lesion with a diffusion restriction on DWI/ADC images (arrows)

было впервые выявлено на маммограммах в июле 2020 г. (рис. 7). По результатам обследования сделано заключение: киста с плотным густым содержимым? Фиброаденома правой МЖ? Категория III правой МЖ по BI-RADS, рекомендовано УЗИ.

Пациентка рекомендации проигнорировала и выполнила УЗИ МЖ через 1 год, в 2021 г. В результате исследования в правой МЖ было выявлено гипо-изоэхогенное образование размером $17 \times 14 \times 15$ мм, овальной формы, с четкими контурами, с неоднородной гипоехогенной эхоструктурой и кистозным включением до 2 мм. При цветовом доплеровском картировании кровотоков регистрировался интранодулярно. При проведении компрессионной эластографии определили II эластотип. В заключение для дифференциальной диагностики вынесли на рассмотрение фиброаденому МЖ и кисту с плотным густым содержимым. Установлена категория III по BI-RADS.

На контрольных маммограммах в 2021 г. был отмечен рост образования в правой железе с 10×10 до 17×18 мм (рис. 8), и сделано заключение: карцинома правой МЖ. Категория V правой МЖ. Рекомендована трепанобиопсия новообразования правой МЖ с последующим гистологическим исследованием под ультразвуковой навигацией.



Рис. 6. Макропрепарат. В теле матки и по передней стенке определяется узел мягкой консистенции, занимающий всю полость без перехода на эндоцервикс, отмечается инфильтрация миометрия на глубину не более 5 мм ($<1/2$ толщины миометрия). Шейка матки не изменена

Fig. 6. Gross specimen. A mass of soft consistency is visualized in uterine cavity and along the anterior wall, with the depth of myometrial invasion less than one half, with no extension into the cervix

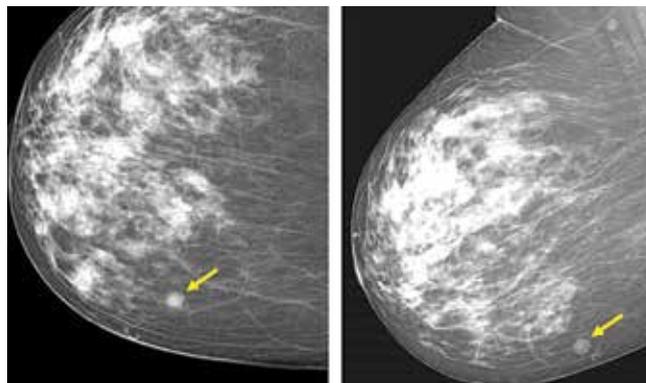


Рис. 7. Маммограммы правой молочной железы, выполненные в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях в июле 2020 г. Ткань железы представлена хорошо развитым фиброгланулярным комплексом (С-тип плотности молочной железы по АСР). В нижневнутреннем квадранте выявляется образование с четкими ровными контурами и ободком просветления вокруг размерами до 10×10 мм (стрелки). В подмышечной клетчатке определяются лимфатические узлы с сохраненной кортико-медуллярной дифференцировкой

Fig. 7. The mammograms of the right breast, performed in craniocaudal and mediolateral projections in July 2020. A well-defined mass with a radiolucent rim (arrows) is visualized on the mammograms in the lower internal quadrant of right breast up to 10 mm in diameter on the background of dense breast tissue (C type according to ACR). No metastasis in axillary lymph nodes was detected

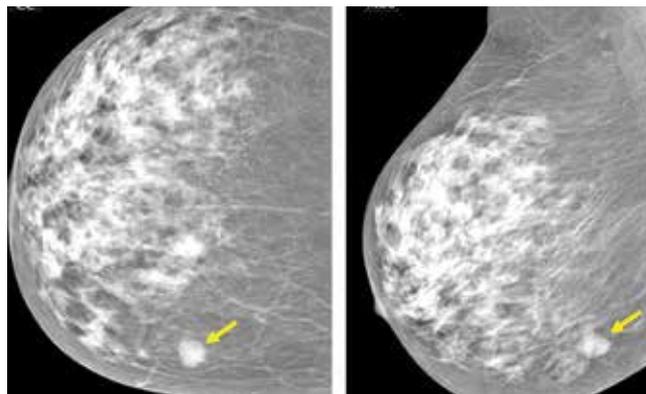


Рис. 8. На маммограммах в нижневнутреннем квадранте правой молочной железы определяется увеличение размеров новообразования в динамике (стрелки)

Fig. 8. The increase of the size of mass lesion was detected in the lower internal quadrant of right breast (arrows)

Под ультразвуковым наведением выполнена трепанобиопсия новообразования МЖ. Результат гистологического исследования: инвазивная муцинозная карцинома G_2 . Внутрипротоковый компонент (DCIS) и лимфоваскулярная инвазия не выявлены. Оценка сверхэкспрессии HER2 отрицательная, рецепторы эстрогенов – 100 %, рецепторы прогестерона – 90 %, Ki-67 – 20 %.

Для оценки распространения патологического процесса перед операцией пациентке были выполнены однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, маммосцинтиграфия на специализированной гамма-камере с туморотропным

радиофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -технетрилом и остеосцинтиграфия в режиме “whole body” с РФП ^{99m}Tc -пирфотехом.

При планарной маммосцинтиграфии, выполненной на специализированной гамма-камере (Discovery NM 750b) (рис. 9), и однофотонной эмиссионной компьютерной

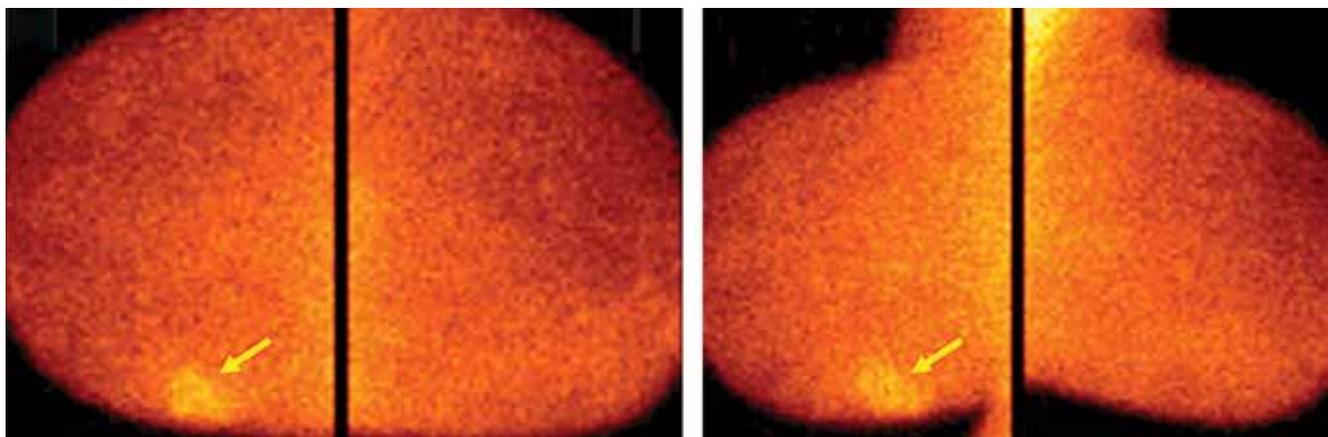


Рис. 9. Планарная маммосцинтиграфия на специализированной гамма-камере, выполненная в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях. В нижневнутреннем квадранте правой молочной железы определяется узловое образование с неровным контуром (стрелки), с гиперфиксацией радиофармпрепарата ^{99m}Tc -технетрила

Fig. 9. Planar mammoscintigraphy on a specialized gamma camera, performed in craniocaudal and mediolateral projections. There is mass with increased ^{99m}Tc -MIBI uptake at the lower internal quadrant of right breast (arrows)

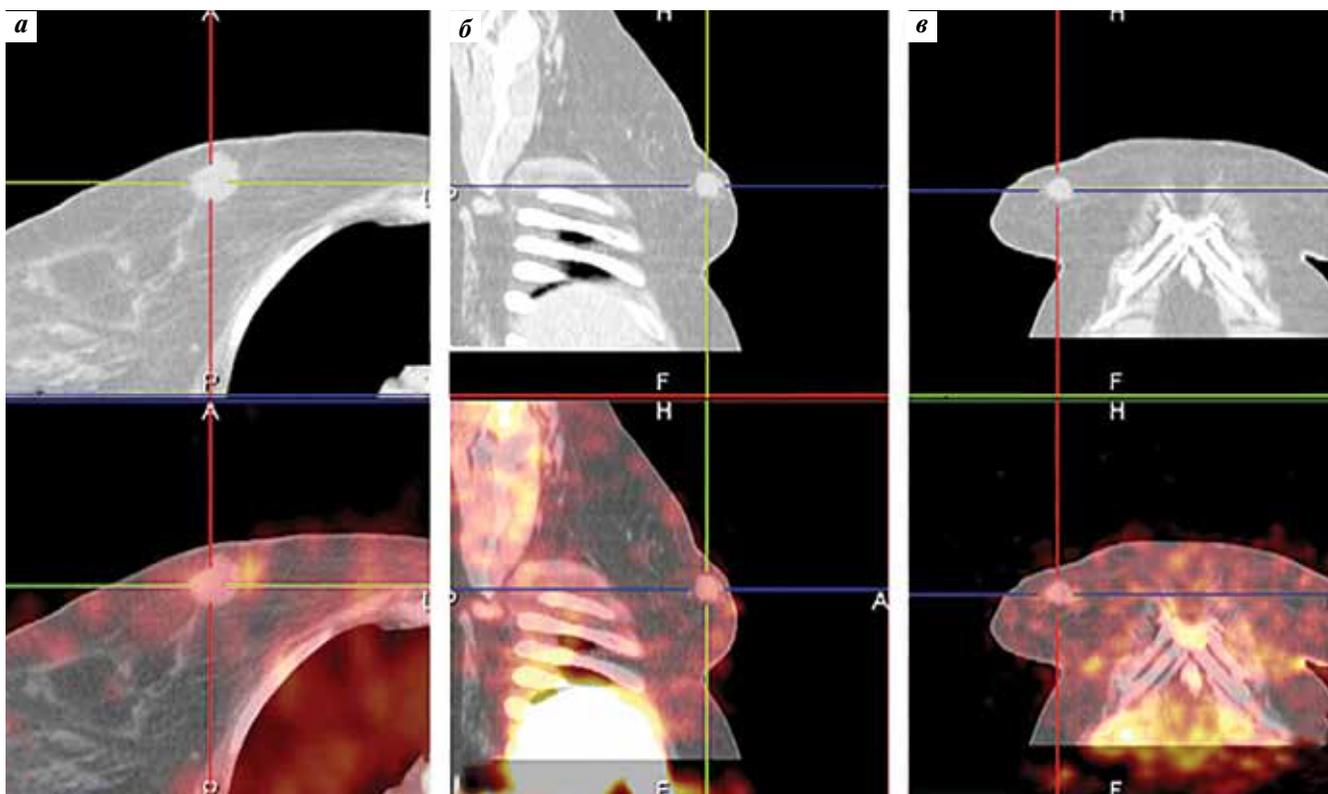


Рис. 10. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, выполненная на гибридном томографе с радиофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -технетрилом: а – аксиальная плоскость; б – сагиттальная плоскость; в – корональная плоскость. В правой молочной железе визуализируется узловое образование с неровным контуром, с повышенной аккумуляцией РФП. В подмышечной клетчатке с обеих сторон визуализируются неувеличенные лимфатические узлы с сохраненной структурой, без гиперфиксации РФП

Fig. 10. Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography, performed on a hybrid tomograph with ^{99m}Tc -MIBI: а – axial projection; б – sagittal projection; в – coronal projection. There is a lesion with increased radiopharmaceutical uptake in the right breast. No signs of metastatic disease were found in axillary lymph nodes

томографии, совмещенной с компьютерной томографией (рис. 10), выполненной на гибридном томографе (Symbia T16, Siemens), в нижневнутреннем квадранте правой МЖ определяется узловое образование с неровным контуром, без отчетливой связи с премаммарной клетчаткой, размерами до $23 \times 20 \times 21$ мм, с умеренно выраженной гиперфиксацией РФП, индекс очаг/фон в пределах 1,9–2,0.

По результатам остеосцинтиграфии был выявлен очаг кольцевидной формы, слабовыраженной гиперфиксации РФП в левой затылочно-теменной области черепа, диаметром до 20 мм (рис. 11), и рекомендована рентгенография для уточнения природы очага.

На рентгенограммах черепа во всех костях были выявлены множественные остеолитические очаги с четкими контурами, размерами от 3–5 мм в диаметре, наибольший 30×16 мм в затылочной кости. Заключение: метастатическое поражение костей черепа (рис. 12).

Окончательный диагноз: первично-множественные злокачественные опухоли (1 – рак правой МЖ с T2N0M1 (oss), 2 – рак тела матки pT1aN0M0, G₁), состояние после хирургического лечения от 04.08.2020.

С учетом полученных данных, а именно метастатического поражения костей черепа и гормонального статуса первичной опухоли, пациентке была назначена гормонотерапия препаратами группы ингибиторов ароматазы (эксеместан 25 мг/сут).

Муцинозная карцинома чаще всего симулирует кистозные новообразования, поэтому маммография, хоть и являясь «золотым стандартом» скрининга РМЖ, в ряде случаев не позволяет провести точную дифференциальную диагностику между злокачественными и доброкачественными новообразованиями. При маммографии на фоне высокой рентгенологической плот-



Рис. 11. Остеосцинтиграфия: а – передняя проекция; б – задняя проекция; в – увеличенный снимок задней проекции. В левой затылочно-теменной области черепа кольцевидной формы определяется очаг (стрелка) слабовыраженной гиперфиксации радиофармпрепарата ^{99m}Tc -MDP

Fig. 11. Bone scintigraphy: а – anterior projection; б – posterior projection; в – enlarged image of posterior projection. There is ring-shaped focus (arrow) of low ^{99m}Tc -MDP uptake in the left occipital-parietal region of the skull



Рис. 12. Рентгенограмма черепа в боковой проекции. В затылочной кости определяется остеолитический очаг с четкими контурами (стрелка)

Fig. 12. X-Ray of the skull in the lateral projection. There is a well-defined osteolytic focus in the occipital bone (arrow)

ности МЖ трудно дифференцировать кистозные и солидные опухоли. Обязательным дополнительным методом диагностики является УЗИ МЖ. УЗИ – недорогой и легкодоступный метод визуализации МЖ, который не содержит ионизирующего излучения и хорошо переносится пациентами [12]. Однако и при УЗИ не все патоморфологические формы РМЖ имеют четкие признаки злокачественности.

В рассматриваемом нами клиническом случае у пациентки при маммографии на фоне неоднородно плотной ткани МЖ отмечалось образование, характер которого не позволил высказаться о его злокачественной природе. Были даны рекомендации пройти УЗИ МЖ, которые не были выполнены своевременно. Это привело к росту новообразования и распространению патологического процесса.

Таким образом, маммография и УЗИ при подозрении на РМЖ являются методами, дополняющими друг друга, но некоторые формы РМЖ требуют дополнительных методов визуализации, таких как МРТ, маммосцинтиграфия или контрастная спектральная двухэнергетическая маммография. Кроме того, новообразования МЖ, выявленные у женщин, находящихся в постменопаузальном периоде и имеющих в анамнезе гормонозависимые опухоли репродуктивной системы, требуют более тщательного анализа для исключения злокачественного потенциала. Комплексное обследование помогает более точно и быстро верифицировать диагноз, что благоприятно сказывается на прогнозе [13, 14].

Диагностическая дилемма при подозрении на РМЖ не является редкостью. В статье приведен пример пациентки с муцинозной карциномой с отдаленными

метастазами нетипичной локализации. Учитывая, что редкие формы РМЖ часто имитируют доброкачественные опухоли, необходимо пересмотреть алгоритм диагностики у женщин старше 60 лет с впервые выявленным новообразованием в МЖ, а также у женщин со злокачественными опухолями репродуктивной системы. При признаках доброкачественного новообра-

зования по данным маммографии и УЗИ необходимо провести дополнительное исследование с использованием функциональных методов диагностики патологии МЖ. Ввиду редкости гистопатологического подтипа муцинозной карциномы МЖ и сложности ее дифференциальной диагностики было решено продемонстрировать данный клинический случай.

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

1. Ha K.Y., Deleon P., Deleon W. Invasive mucinous carcinoma of the breast. *Proceedings* 2013;26(3):295–7. DOI: 10.1080/08998280.2013.11928989
2. Ishikawa T., Hamaguchi Y., Ichikawa Y. et al. Locally advanced mucinous carcinoma of the breast with sudden growth acceleration: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32(2):64–7. DOI: 10.1093/jjco/hyf012
3. Lam W.W., Chu W.C., Tse G.M. et al. Sonographic appearance of mucinous carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182(4):1069–74. DOI: 10.2214/ajr.182.4.1821069
4. Григорук О.Г., Москвина Т.А., Бабулина Л.М. и др. Муцинопродуцирующие карциномы молочной железы. Цитологическая диагностика. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):21–31.
5. Grigoruk O.G., Moskvina T.A., Bazulina L.M. et al. Mucin-producing carcinomas of the mammary gland. cytological diagnosis. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2020;16(1):21–31. (In Russ.)
6. Cardenosa G., Doudna C., Eklund G.W. Mucinous (colloid) breast cancer: clinical and mammographic findings in 10 patients. *Am J Roentgenol* 1994;162(5):1077–9.
7. Dhillon R., Depree P., Metcalf C. et al. Screen-detected mucinous breast carcinoma: potential for delayed diagnosis. *Clin Radiol* 2006;61:423–30.
8. Wilson T.E., Helvie M.A., Oberman H.A. et al. Pure and mixed mucinous carcinoma of the breast: pathologic basis for differences in mammographic appearance. *Am J Roentgenol* 1995;165(2):285–9.
9. Dumitru A., Procop A., Iliesiu A. et al. Mucinous breast cancer: a review study of 5 year experience from a hospital-based series of cases. *Maedica* 2015;10(1):14–8.
10. Limaieem F., Ahmad F. Mucinous Breast Carcinoma. StatPearls Publishing, 2022.
11. Chopra S., Evans A.J., Pinder S.E. et al. Pure mucinous breast cancer-mammographic and ultrasound findings. *Clin Radiol* 1996;51(6):421–4. DOI: 10.1016/s0009-9260(96)80162-0
12. Артюх Г.Ф. О множественных первичных опухолях. *Клиническая медицина* 1972;(5):24–9.
13. Artyukh G.F. About multiple primary tumors. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine* 1972;(5):24–9. (In Russ.)
14. Gupta K., Sandhu P., Arora S. et al. Role of high resolution ultrasound complementary to digital mammography. *Ann Afr Med* 2018;17(3):117–24. DOI: 10.4103/aam.aam_36_17
15. Fitzal P., Wolf G. Ein Vergleich der Aussagekraft der einzelnen Untersuchungsschritte (Triple-Diagnostik) bei Mammazysten [Comparison of the diagnostic value of the individual examination steps (triple diagnosis) in breast cysts]. *Ultraschall Med* 1990;11(4):202–5. DOI: 10.1055/s-2007-1011562
16. Berg W.A., Blume J.D., Cormack J.B. et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299(18):2151–63. DOI: 10.1001/jama.299.18.2151

Вклад авторов

А.В. Черная: написание статьи, разработка дизайна исследования;
И.Е. Мешкова, Р.Х. Ульянова: написание статьи;
В.В. Гридасов, А.С. Мамонтова, С.А. Тятков, Н.С. Попова: сбор данных и разработка дизайна исследования;
С.С. Багненко, Е.К. Жильцова, Т.Т. Табагуа: консультативная помощь;
П.В. Креслова: написание статьи, разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.V. Chernaya: writing the article, developing the design of the study;
I.E. Meshkova, R.Kh. Ulyanova: writing the article;
V.V. Gridasov, A.S. Mamontova, S.A. Tyatkov, N.S. Popova: data collection and study design development;
S.S. Bagnenko, E.K. Zhiltsova, T.T. Tabagua: advisory assistance;
P.V. Kreslova: writing the article, developing the design of the study, a review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Чёрная / A.V. Chernaya: <https://orcid.org/0000-0002-7975-3165>
Е.К. Жильцова / E.K. Zhiltsova: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>
С.С. Багненко / S.S. Bagnenko: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>
Р.Х. Ульянова / R.Kh. Ulyanova: <https://orcid.org/0000-0001-9007-5900>
И.Е. Мешкова / I.E. Meshkova: <https://orcid.org/0000-0001-9703-2612>
В.В. Гридасов / V.V. Gridasov: <https://orcid.org/0000-0002-0112-0579>
А.С. Мамонтова / A.S. Mamontova: <https://orcid.org/0000-0001-5829-6578>
С.А. Тятков / S.A. Tyatkov: <https://orcid.org/0000-0002-1877-8852>
Т.Т. Табагуа / T.T. Tabagua: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>
Н.С. Попова / N.S. Popova: <https://orcid.org/0000-0002-3130-3624>

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.

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.