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

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Результаты научно-исследовательской работы Российского общества онкомаммологов «Использование искусственного интеллекта для раннего выявления рака молочной железы»

Частота послеоперационных осложнений у пациенток с раком молочной железы в зависимости от подтипа опухоли и вида хирургического лечения

Новые тенденции в лечении больных раком тела матки

Трансартериальная химиоэмболизация – помощник в лечении первичных и рецидивных опухолей женской репродуктивной системы

Разбор редких клинических ситуаций в онкогинекологии расширяет кругозор

2
2023 / том 19

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

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.

Scopus В сентябре 2020 г. журнал принят в Scopus.

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОМАММОЛОГОВ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

ТОМ 19 2'23

ОСНОВАН В 2006 Г.

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. № 2. 1–144.

© 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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РООМ

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

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

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

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

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

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

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

Ермощенкова 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 (EAFO) и Европейской организации радиационных онкологов (ESTRO) (Санкт-Петербург, Россия)*
Остапенко Валерий Михайлович, *член РООМ, д.м.н., президент Литовского сенологического общества, профессор Вильнюсского университета, заведующий отделением маммологии и онкологии Национального института рака (Вильнюс, Литва)*
Портной Сергей Михайлович, *член правления РООМ, председатель Московского регионального отделения РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 8 опухолей женской репродуктивной системы НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Общества онкологов Москвы и Московской области, Европейского общества мастологов (EUSOMA) (Москва, Россия)*
Родионов Валерий Витальевич, *д.м.н., заведующий отделением патологии молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)*
Семиглазова Татьяна Юрьевна, *к.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, врач высшей категории (Санкт-Петербург, Россия)*
Слонимская Елена Михайловна, *член правления РООМ, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель отделения общей онкологии отдела клинической онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», председатель Томского регионального отделения РООМ (Томск, Россия)*
Хайленко Виктор Алексеевич, *член правления РООМ, д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой онкологии 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)*
Тюляндин Сергей Алексеевич, *д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*
Поддубная Ирина Владимировна, *д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)*
Борисов Василий Иванович, *д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по химиотерапии опухолей ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)*
Вишневская Яна Владимировна, *к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*
Гладилина Ирина Анатольевна, *д.м.н., профессор кафедры онкологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*
Комов Дмитрий Владимирович, *д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий хирургическим отделением диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*
Кушлинский Николай Евгеньевич, *д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии Централизованного клинико-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*
Нечушкин Михаил Иванович, *д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением радиохирургии отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*
Ратиани Мурман Семенович, *доктор медицины, заведующий отделением онкохирургии ООО «Даугавпилсская региональная больница» (Рига, Латвия)*
Соболевский Владимир Анатольевич, *д.м.н., профессор, заведующий отделением № 12 реконструктивной и пластической онкохирургии НИИ клинической онкологии (для взрослых больных) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)*
Ткачев Сергей Иванович, *д.м.н., профессор, руководитель радиологического отделения отдела радиационной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации радиационных терапевтических онкологов, член 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 КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» – Алтайского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Барнаул, Россия)*

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

Scopus In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОМАММОЛОГОВ

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.

VOL.19 2 '23

FOUNDED IN 2006

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

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

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

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

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

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)
Opukholi Zhenskoy Reproduktivnoy Systemy. 2023. Volume 19. No. 2. 1–144.

© 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)*

MAMMOLOGY

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

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

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

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. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

EDITORIAL COUNCIL

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

GYNECOLOGY

HONORARY EDITOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

МАММОЛОГИЯ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, М.Г. Галеев, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, Р.Т. Аюпов, Р.Р. Рахимов, О.Н. Липатов, А.А. Измайлов, И.А. Меньшикова, Г.А. Серебренников, Д.О. Липатов

Скрининг рака молочной железы у носителей герминальных мутаций. Обзор литературы **16**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О.Ю. Севостьянова, Т.В. Чумарная, Н.Е. Севостьянова, Д.А. Демидов, А.В. Воронцова, Т.А. Обоскалова

Динамика заболеваемости доброкачественной дисплазией молочной железы на региональном уровне **25**

Д.А. Воронцов, Е.В. Губарькова, М.А. Сироткина, А.А. Советский, С.Н. Алексахина, Т.Т. Табагуа, Е.А. Бусько, Е.Н. Имянитов, С.С. Кузнецов, А.Ю. Воронцов, Е.В. Загайнова, С.В. Гамаюнов, В.Ю. Зайцев, П.В. Криворотько, Н.Д. Гладкова

Оценка границ резекции рака молочной железы при органосохраняющих операциях с использованием мультимодальной оптической когерентной томографии **34**

Ф.Х. Шидакова, В.А. Соболевский, Р.М. Доколин, М.Б. Курбанова

Сравнительный анализ частоты осложнений при одно- и двухэтапной реконструкции молочной железы после подкожной/кожесохраняющей мастэктомии имплантом в сочетании с лучевой терапией **47**

В.И. Павлова, Ю.А. Белая, А.Ю. Воронцов, А.А. Прищепов, С.М. Князев, А.А. Михайлов, А.В. Ковалева, Э.Г. Аревшатян, Р.М. Палтуев, А.В. Чёрная, Н.А. Захарова

Результаты научно-исследовательской работы Российского общества онкомаммологов «Использование искусственного интеллекта для раннего выявления рака молочной железы». **54**

А.Х. Исмагилов, В.Е. Карасев, Д.М. Вьюшков

Частота послеоперационных осложнений у пациенток с раком молочной железы в зависимости от подтипа опухоли и вида хирургического лечения **61**

Г.А. Громова

Реальная клиническая практика профилактики и лечения нейтропении. Как повысить качество онкологической помощи и сэкономить? **69**

Р.М. Палтуев, А.Г. Кудайбергенова, В.Ф. Семиглазов, А.В. Комяхов, А.И. Целуйко

Прогностические возможности FOXA1 при раке молочной железы T1–2N0M0. . . . . **82**

Р.М. Палтуев, А.Г. Кудайбергенова, В.Ф. Семиглазов, А.В. Комяхов, А.И. Целуйко

Прогностические возможности $CD4^+$ при раке молочной железы T1–2N0M0. . . . . **89**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О.С. Ходорович, В.А. Солодкий, К.С. Астатурян, Т.В. Шерстнева, Л.Б. Канахина, В.О. Клешнева, А.А. Тащян, А.А. Калинина-Масри

Рак молочной железы у мужчин. Клинический опыт ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России **94**

СОДЕРЖАНИЕ

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е.В. Кайгородова, И.С. Заваруев, А.Л. Чернышова, М.Ю. Грищенко
Прогностическая значимость атипичных/гибридных форм клеток $EpCAM^{+}CD45^{+}$ в крови у больных раком эндометрия **104**

Л.А. Коломиец, М.Н. Стахеева, О.Н. Чуруксаева, А.Б. Виллерт, А.Л. Чернышова, В.Г. Сисакян, Н.М. Чернорубашкина, В.Н. Журман, А.А. Гречкина, Е.Н. Александрова, Н.Э. Мусаева, О.В. Дидук, Н.А. Булыгина, Д.А. Пятина, И.Л. Образ, А.В. Кречетова, М.А. Данилова, М.А. Ходжахова, А.А. Мальцева, Н.А. Ермак
Клинико-морфологические особенности у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия, получивших иммунотаргетную терапию **109**

Е.А. Звездкина, А.Г. Кедрова, Д.П. Лебедев, Т.А. Греян, Д.Н. Панченков, Ю.А. Степанова, С.Э. Красильников, К.С. Буденный
Роль трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами «Сфера-Спектр» в лечении первичных и рецидивных опухолей женской репродуктивной системы, осложненных кровотечением **119**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.В. Завьялова, С.В. Вторушин, Н.С. Телегина, И.Г. Куценко, И.В. Долгалев, М.А. Егунова
Серозная карцинома эндометрия с метастатическим поражением сердца (случай из практики) **127**

А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Ю.М. Трущук, О.С. Диль, А.А. Черняков, С.Э. Красильников, В.А. Антипов, А.Е. Чернышова
Клинический случай синхронного рака эндометрия и яичников, ассоциированного с беременностью **133**

О.В. Корнева, А.Г. Тришкин, А.Л. Чернышова, К.В. Вялова
Клинический случай сохранения репродуктивного потенциала у пациентки **138**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ **143**

CONTENTS

MAMMOLOGY

REVIEWS

A.V. Sultanbaev, A.F. Nasretdinov, M.G. Galeev, K.V. Menshikov, Sh.I. Musin, N.I. Sultanbaeva, R.T. Ayupov, R.R. Rakhimov, O.N. Lipatov, A.A. Izmaylov, I.A. Menshikova, G.A. Serebrennikov, D.O. Lipatov
Breast cancer screening in germline mutation carriers. A literature review **16**

ORIGINAL REPORTS

O.Yu. Sevostyanova, T.V. Chumarnaya, N.E. Sevostyanova, D.A. Demidov, A.V. Vorontsova, T.A. Oboskalova
Dynamics of the incidence of benign breast disease at the regional level **25**

D.A. Vorontsov, E.V. Gubarkova, M.A. Sirotkina, A.A. Sovetskiy, S.N. Aleksakhina, T.T. Tabagua, E.A. Busko, E.N. Imyanitov, S.S. Kuznetsov, A.Yu. Vorontsov, E.V. Zagaynova, S.V. Gamayunov, V.Yu. Zaytsev, P.V. Krivorotko, N.D. Gladkova
Assessment of resection margins during breast-conserving surgery using multimodal optical coherence tomography **35**

F.Kh. Shidakova, V.A. Sobolevskiy, R.M. Dokolin, M.B. Kurbanova
Comparative analysis of the frequency of complications in one-stage and two-stage breast reconstruction after subcutaneous/skin-saving mastectomy in combination with radiotherapy **48**

V.I. Pavlova, Yu.A. Belaya, A.Yu. Vorontsov, A.A. Prishchepov, S.M. Knyazev, A.A. Mikhaylov, A.V. Kovaleva, E.G. Arevshatyan, R.M. Paltuev, A.V. Chernaya, N.A. Zakharova
Results of research work Russian society of oncomammologists "The use of artificial intelligence for early detection of breast cancer" **54**

A.Kh. Ismagilov, V.E. Karasev, D.M. Vyushkov
Incidence of postoperative complications in breast cancer patients depending on their tumor subtype and type of surgery **61**

G.A. Gromova
Prevention and treatment of neutropenia in routine clinical practice. How to improve the quality of cancer care and reduce treatment costs? **69**

R.M. Paltuev, A.G. Kudaybergenova, V.F. Semiglazov, A.V. Komyakhov, A.I. Tseluyko
Prognostic value of FOXA1 in patients with T1–2N0M0 breast cancer **82**

R.M. Paltuev, A.G. Kudaybergenova, V.F. Semiglazov, A.V. Komyakhov, A.I. Tseluyko
Prognostic value of $CD4^+$ in patients with T1–2N0M0 breast cancer **89**

CLINICAL CASE

O.S. Khodorovich, V.A. Solodkiy, K.S. Astaturyan, T.V. Sherstneva, L.B. Kanakhina, V.O. Kleshneva, A.A. Tashchyan, A.A. Kalinina-Masri
Male breast cancer. Clinical experience of the Russian Scientific Center of Roentgenradiology of the Ministry of Health of Russia **94**

CONTENTS

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

E.V. Kaigorodova, I.S. Zavaruev, A.L. Chernyshova, M.Yu. Grishchenko
Prognostic significance of atypical/hybrid forms of EpCAM^{+}CD45^{+} cells in the blood of patients with endometrial cancer **104**

L.A. Kolomiets, M.N. Stakheeva, O.N. Churuksaeva, A.B. Villert, A.L. Chernyshova, V.G. Sisakyan, N.M. Chernorubashkina, V.N. Zhurman, A.A. Grechkina, E.N. Aleksandrova, N.E. Musaeva, O.V. Diduk, N.A. Bulygina, D.A. Pyatina, I.L. Obraz, A.V. Krechetova, M.A. Danilova, M.A. Khodzhakhova, A.A. Malsteva, N.A. Ermak
Clinical and morphological features in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy **109**

E.A. Zvezdkina, A.G. Kedrova, D.P. Lebedev, T.A. Greyan, D.N. Panchenkov, Yu.A. Stepanova, S.E. Krasilnikov, K.S. Budennyy
The role of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads “Sphere-Spectrum” in the treatment of primary and recurrent tumors of the female reproductive system complicated by bleeding **119**

CLINICAL CASE

M.V. Zavyalova, S.V. Vtorushin, N.S. Telegina, I.G. Kutsenko, I.V. Dolgalev, M.A. Egunova
Serous endometrial carcinoma with cardiac metastasis (a case report) **127**

A.L. Chernyshova, L.A. Kolomiets, Yu.M. Trushchuk, O.S. Dil, A.A. Chernyakov, S.E. Krasilnikov, V.A. Antipov, A.E. Chernyshov
A clinical case of synchronous endometrial and ovarian cancer associated with pregnancy **133**

O.V. Korneva, A.G. Trishkin, A.L. Chernyshova, K.V. Vyalova
A clinical case of preservation of reproductive potential in a patient with invasive cervical cancer **138**

INFORMATION FOR AUTHORS **143**

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-16-24

CC BY 4.0

Скрининг рака молочной железы у носителей герминальных мутаций. Обзор литературы

А.В. Султанбаев[1, 2], А.Ф. Насретдинов[1], М.Г. Галеев[1], К.В. Меньшиков[1, 2], Ш.И. Мусин[1], Н.И. Султанбаева[1], Р.Т. Аюпов[1], Р.Р. Рахимов[1], О.Н. Липатов[1, 3], А.А. Измайлов[1, 3], И.А. Меньшикова[3], Г.А. Серебренников[1], Д.О. Липатов[3]

[1]ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; Республика Башкортостан, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;
[2]ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; Республика Башкортостан, 450076 Уфа, ул. Гафури, 74;
[3]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Александр Валерьевич Султанбаев *rkodrb@yandex.ru*

Носители герминальных мутаций имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований. Наиболее изучены мутации в гене *BRCA1/2,* приводящие к повышенному риску возникновения рака молочной железы, характеризующегося ранней манифестацией и агрессивным течением. Разработка мер скрининга, направленного на выявление характерных для определенных мутаций опухолей, позволит увеличить шансы пациентов на радикальное лечение, а значит, и уменьшить затраты на лечение запущенных форм злокачественных новообразований. Важно знание корреляции мутаций с особенностями их клинической манифестации, изучение данного вопроса приведет к формированию медико-экономического обоснования дополнительных диагностических процедур.

Ключевые слова: *BRCA1/2,* герминальные мутации, скрининг, рак молочной железы

Для цитирования: Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Галеев М.Г. и др. Скрининг рака молочной железы у носителей герминальных мутаций. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):16–24. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-16-24

Breast cancer screening in germline mutation carriers. A literature review

A.V. Sultanbaev[1, 2], A.F. Nasretdinov[1], M.G. Galeev[1], K.V. Menshikov[1, 2], Sh.I. Musin[1], N.I. Sultanbaeva[1], R.T. Ayupov[1], R.R. Rakhimov[1], O.N. Lipatov[1, 3], A.A. Izmaylov[1, 3], I.A. Menshikova[3], G.A. Serebrennikov[1], D.O. Lipatov[3]

[1]Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia;
[2]Republican Center for Medical Genetics, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 74 Gafuri St., Ufa 450076, Republic of Bashkortostan;
[3]Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 3 Lenina St., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan

Contacts: Aleksandr Valeryevich Sultanbaev *rkodrb@yandex.ru*

Carriers of germline mutations have an increased risk of developing malignant neoplasms. Mutations in the *BRCA1/2* gene are the most studied, leading to an increased risk of breast cancer, characterized by early manifestation and aggressive course. The development of screening measures aimed at identifying tumors characteristic of certain mutations will increase the patient's chances for radical treatment, and therefore lower costs for the treatment of advanced forms of malignant neoplasms. It is important to know the correlation of mutations with the characteristics of their clinical manifestation, the study of this issue will lead to the formation of a medical and economic justification for additional diagnostic procedures.

Keywords: *BRCA1/2*, germline mutations, screening, breast cancer

For citation: Sultanbaev A.V., Nasretdinov A.F., Galeev M.G. et al. Breast cancer screening in germline mutation carriers. A literature review. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2): 16–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-16-24

Здоровые носители патогенных герминальных мутаций относятся к группе высокого риска развития злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. Генетическая предрасположенность является одним из главных факторов развития наследственных ЗНО. В данной популяции чаще всего наблюдается отягощенный семейный анамнез, который в основном проявляется среди родственников I и II поколения. Для носителей герминальных мутаций, в отличие от общей популяции пациентов, характерны ранняя манифестация рака с более агрессивным клиническим течением, раннее метастазирование, сравнительно низкие показатели безрецидивной и общей выживаемости. В настоящее время среди представителей различных национальностей изучено большое количество герминальных мутаций, увеличивающих кумулятивный риск развития ЗНО. Самыми распространенными и изученными являются мутации генов *BRCA1/2, P53, PTEN, CDH1, STK11, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, ATM, RAD51C, RAD51D, BRIP1* и др. [1–4]. Мутации в генах репарации ДНК способствуют увеличению мутационной нагрузки и запуску процесса канцерогенеза [3].

Благодаря внедрению в онкологию молекулярно-генетических исследований появилась возможность выявлять генетические предикторы развития ЗНО, а также составить профиль молекулярных нарушений среди определенных этнических групп. Проведение первичной профилактики и скрининга ЗНО среди населения с наследственными мутациями позволяет получить значимые результаты в управлении рисками развития онкологических заболеваний [5]. У носителей патогенных мутаций даже после профилактических хирургических вмешательств остаются важными рекомендации по раннему выявлению второго и следующих первичных ЗНО, включая ежегодные инструментальные методы диагностики.

В эпоху онкогенетики особый интерес представляет персонализированный подход, который изучает молекулярные особенности опухоли одного пациента. Появление определенных мутаций у онкологического больного в большинстве случаев определяет не только характер течения болезни, но и эффективность противоопухолевой лекарственной терапии, а также точность выставляемого диагноза. Особый интерес представляет группа наследственных, или герминальных, мутаций, выявление которых у здоровых носителей позволяет определять группы пациентов с потенциально высоким кумулятивным риском манифестации ЗНО. При определении группы риска пациенту можно предложить варианты персонифицированного скрининга и первичной профилактики ЗНО.

Целью настоящей **работы** является изучение возможностей скрининга ЗНО молочной железы у носителей герминальных мутаций на основе результатов опубликованных исследований.

Наследственные формы ЗНО обусловлены мутацией 1 или нескольких генов, передающихся по наследству. Современный уровень развития генетических исследований позволяет выявлять герминальные мутации не только у пациентов с опухолями, но и у здоровых лиц, подозреваемых в носительстве данных генетических отклонений. В связи с этим практические врачи все больше акцентируют внимание на профилактических мероприятиях, направленных на предотвращение заболеваний данной группы. Диагностику и лечение наследственных форм ЗНО осуществляют генетики совместно с онкологами и специалистами других областей медицины. Клинические исследования по предупреждению возникновения наследственных ЗНО молочной железы методом профилактической мастэктомии подтвердили высокую эффективность подобных профилактических мероприятий, нашедших применение в России и других странах [6–8].

Скрининг герминальных мутаций и первичной профилактики ЗНО среди населения продемонстрировал свою эффективность и нашел отражение в национальных руководствах и клинических рекомендациях в виде мероприятий, направленных на выявление ранних форм ЗНО у носителей наследственной генетической патологии [1, 9, 10].

При определении риска развития ЗНО для различных органов необходимо учитывать семейный анамнез пациента и вероятные полигенные риски [1]. Наличие среди родственников нескольких больных с ЗНО, особенно одной локализации, может указывать на наличие наследственной мутации, что повышает риск развития онкологического заболевания у здорового родственника в относительно молодом возрасте [11–13]. Высокий риск и ранний возраст заболевания раком молочной железы (РМЖ) наблюдаются среди женщин с мутациями *BRCA1* и *BRCA2,* у которых кумулятивный риск в течение жизни достигает 45–80 % [12–15]. По мнению ряда авторов, среди носителей *BRCA*-мутаций скрининговые мероприятия, направленные на диагностику опухолей в органах-мишенях, оптимально начинать в возрасте от 25 до 30 лет. Для оценки закономерности времени манифестации болезни в нескольких исследованиях анализировался возраст начала развития семейного ЗНО. Одно из исследований было направлено на изучение различных семейных синдромов, другое – на изучение возраста начала заболевания у 1 родственника I степени родства, третье – на изучение возраста начала заболевания только у носителей мутаций *BRCA1* или *BRCA2* [16–18]. Знание вероятного возраста манифестации ЗНО позволит оптимизировать начало скрининговых и профилактических мероприятий.

Скрининговые мероприятия имеют и недостатки. Помимо финансовой нагрузки, негативный эффект онкоскрининга связан с ложноположительными

результатами, а также с ощущением «неотвратимости заболеть раком», которые могут являться триггером тревожных состояний пациента [19], хотя из данных, представленных рядом авторов, следует, что более чем у 50 % носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2* РМЖ не разовьется до 50 лет и более старшего возраста [13–15]. Иными словами, у определенной группы пациентов профилактические мероприятия и скрининг обладают негативным эффектом.

Разработка скрининговых мероприятий требует знания наиболее уязвимых органов и систем в каждом конкретном случае. Известно, что профилактические мероприятия и скрининг ЗНО в одних органах не исключают возможности канцерогенеза в других органах. Для персонализации скрининговых мероприятий национальные руководства различных стран рекомендуют начало обследований с возраста, соответствующего самому раннему возрасту манифестации ЗНО, и для тех органов, поражение которых чаще всего встречается при мутации в гене *BRCA* [20–22]. Касательно выявления групп риска необходимо отметить, что анализ семейного анамнеза имеет большое значение для дифференциального диагноза и объема диагностических мероприятий [23].

В настоящее время не во всех случаях семейных форм ЗНО патогенные герминальные мутации определены [24], что может быть обусловлено эпигенетическими факторами и синергизмом нескольких мутаций. Также у половины онкобольных с герминальными мутациями наблюдается обратная картина, когда при наличии явной генетической предрасположенности семейный анамнез не отягощен [25], что отражает разнородность причин, влияющих на манифестацию ЗНО. Индивидуальные особенности канцерогенеза подтверждает тот факт, что не всегда наличие только патогенной герминальной мутации приводит к развитию ЗНО, при отягощенном семейном анамнезе пациент может быть подвержен повышенному риску появления опухоли, даже если мутация не выявлена. Среди семейных ЗНО, которые в основном обусловлены наличием патогенных герминальных мутаций, наиболее изучены РМЖ и рак яичников.

Герминальные мутации, повышающие риск развития РМЖ или рака яичников по меньшей мере в 4 раза, классифицируются как мутации высокого риска. Мутации, повышающие риск развития ЗНО в 2–3 раза, относятся к группе мутаций умеренного риска (табл. 1).

По клиническим данным, наследственные синдромы составляют около 10 % случаев РМЖ, среди которых наблюдаются как известные пенетрантные герминальные мутации, так и неопределенные патогенные мутации. Результаты молекулярно-генетических исследований показывают, что около 6 % пациентов с РМЖ имеют герминальные мутации, из них ~3 % составляют мутации в *BRCA1*, *BRCA2* и других генах высокого риска (например, *PALB2*), а в половине случаев (~3 %) мутации обнаруживаются в генах умеренного риска (*ATM*, *CHEK2* и др.) [26, 27]. Среди патогенных мутаций, способствующих развитию РМЖ, предположительно оставшиеся 4 % герминальных мутаций еще не идентифицированы. Онкологам и генетикам предстоит большой объем работы по поиску неидентифицированных герминальных мутаций, предрасполагающих к развитию ЗНО. У больных с раком яичников высокой степени злокачественности герминальные мутации выявляются в ~15 % случаев [28].

Потребность в обследовании на наличие герминальных мутаций имеет тенденцию к росту, поскольку наличие такой мутации рассматривается как фактор риска, а скрининговые мероприятия позволят на ранних стадиях выявить онкопатологию. Выделение группы высокого риска среди лиц с герминальными мутациями позволит представить персонализированные профилактические мероприятия по выявлению ЗНО. Непрерывное накопление знаний о пациентах с наследственным раком позволит разрабатывать конкретные меры для профилактики ЗНО. При определении у лица группы высокого риска развития онкопатологии требуются не только скрининговые мероприятия, но и разработка мер по первичной профилактике наследственных форм ЗНО. С другой стороны, при наличии герминальных мутаций не у всех носителей наблюдается манифестация ЗНО, что отражает актуальность скрининга.

Наследственно обусловленные ЗНО требуют персонифицированного подхода к скринингу. С целью уменьшения финансовой затратности скрининговых мероприятий в профилактической медицине необходимо подбирать оптимальное время начала обследований определенных органов, что позволит не только на ранней стадии выявить онкопатологию, но и оптимизировать экономические затраты. В соответствии с рекомендациями ESMO при наличии у здорового носителя герминальной мутации в генах *BRCA1, BRCA2* или *PALB2* скрининговые мероприятия необходимо начинать за 5 лет до возраста манифестации рака у самого младшего члена семьи, но не позднее 30 лет [29]. При этом нужно учитывать, что в рамках скрининговых мероприятий только осмотра врача и клинического обследования молочной железы недостаточно [29]. Весьма важным остается тот факт, что у носителей герминальных мутаций риск развития РМЖ остается высоким в молодом возрасте, когда наблюдается более высокая плотность ткани молочных желез, что препятствует маммографическому выявлению РМЖ [30]. В свою очередь, использование для скрининга РМЖ магнитно-резонансной томографии (МРТ) в молодом возрасте демонстрирует лучшие результаты по сравнению

Таблица 1. *Кумулятивный риск развития рака у здорового населения с герминальными мутациями умеренного и высокого риска [1, 23–25]*
Table 1. *Cumulative cancer risk in healthy population with moderate- and high-risk germline mutations [1, 23–25]*

Ген Gene	Рак молочной железы Breast cancer	Рак яичников Ovarian cancer	Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	Рак толстой кишки Colon cancer	Другие виды рака Other cancers
ATM	25–30 %	≤5 %	<5 %	Не отмечено None	Рак предстательной железы: 30 % Prostate cancer: 30 %
BARD1	~20 %	Не отмечено None	Не отмечено None	Не отмечено None	Не отмечено None
BRCA1	>60 %	40–60 %	<5 %	Не отмечено None	–
BRCA2	>60 %	15–30 %	<5 %	Не отмечено None	Рак предстательной железы: 33 % Prostate cancer: 33 %
BRIP1	Не отмечено None	5–10 %	Не отмечено None	Не отмечено None	Не отмечено None
CDH1	40 % (лобулярный рак молочной железы) 40 % (lobular breast cancer)	Не отмечено None	Не отмечено None	Не отмечено None	Диффузный рак желудка: 35–45 % Diffuse gastric cancer: 35–45 %
CHEK2	25–30 %	Не отмечено None	Не отмечено None	15 %	–
PALB2	40–60 %	3–5 %	2–3 %	Не отмечено None	Не отмечено None
PTEN	40 %	Не отмечено None	Не отмечено None	10 %	Рак щитовидной железы: 20 %; рак эндометрия: 20 % Thyroid cancer: 20 %; endometrial cancer: 20 %
RAD51C	20 %	10 %	Не отмечено None	Не отмечено None	Не отмечено None
RAD51D	10 %	10 %	Не отмечено None	Не отмечено None	Не отмечено None
STK11	40 %	Не отмечено None	10–30 %	30 %	Рак желудка: 30 %; стромальная опухоль полового канатика: 10–20 % Gastric cancer: 30 %; sex cord stromal tumor: 10–20 %
TP53	40 %	Не отмечено None	Вероятно Probable	Вероятно Probable	Саркома, лейкемия, карцинома коры надпочечников, опухоли головного мозга Sarcoma, leukemia, adrenocortical carcinoma, brain tumors

с цифровой маммографией или ультразвуковым исследованием [31, 32].

У носителей герминальных мутаций *BRCA1* наблюдаются агрессивные темпы роста РМЖ, что требует проведения скрининговых мероприятий в более раннем возрасте, чем в общей популяции [33]. Методы исследования и частота проведения скрининговых мероприятий длительное время оставались предметом обсуждения.

Исследование, проведенное R.S.C. Guindalini и соавт., продемонстрировало, что риск развития наследственно обусловленного агрессивного РМЖ у пациенток с высоким риском может быть снижен с помощью 6-месячной МРТ [33]. При наличии мутации *BRCA1* у пациентки с первичным РМЖ проведение МРТ здоровой молочной железы каждые 6 мес обеспечивает преимущество по раннему выявлению 2-го первичного РМЖ. Известно, что ежегодная маммография у носителей

патогенных мутаций не увеличивает частоту раннего выявления РМЖ и приводит к ненужным биопсиям и гипердиагностике [34]. Учитывая важность выбора объективного метода скрининга, цель интенсивных диагностических мероприятий должна заключаться в оптимальном выявлении раннего инвазивного РМЖ [35]. В некоторых европейских странах учитывают низкую эффективность маммографии для скрининга РМЖ у молодых носителей мутации *BRCA* (младше 40 лет), что отражается в соответствующих национальных рекомендациях [33].

У носителей мутации *BRCA1* независимо от возраста отмечено отсутствие эффекта от дополнительного маммографического скрининга, но у носителей других пенетрантных мутаций отмечается его польза для раннего выявления РМЖ [36–39].

Результаты скрининга РМЖ демонстрируют преимущество МРТ перед другими методами обследования, при этом наиболее эффективной была бы стратегия проведения МРТ 1 раз в 6 мес [33], но данный подход ограничен дороговизной метода и малодоступен. Именно поэтому основными методами скрининга в Российской Федерации остаются ультразвуковое исследование молочных желез или маммография, тогда как МРТ реже находит место в рекомендациях врачей. При выборе метода скрининга необходимо учитывать, что у носителей герминальных мутаций плотность ткани молочной железы обусловливает затруднения при интерпретации результатов обследования молочной железы, соответственно, рекомендуется выполнять маммографический скрининг, когда с возрастом наблюдается уменьшение плотности ткани молочных желез. При проведении скрининговых мероприятий важно не упустить этап клинического проявления РМЖ, что определяет длительность и периодичность обследований. В соответствии с разработанными рекомендациями обследования необходимо продолжать до манифестации заболевания [40].

При позднем начале скрининговых мероприятий и уменьшении частоты обследований увеличивается риск запущенности ЗНО, а «усиленный» скрининг позволяет улучшить показатели диагностики РМЖ на ранних стадиях [41].

«Усиленный» скрининг характеризуется скринингом сверх уровня, рекомендованного для лиц со средним риском и включающего рекомендуемый возраст начала скрининга, рекомендуемые интервалы скрининга и методы, используемые для скрининга, как указано в кратких рекомендациях ниже. «Усиленный» скрининг также экономически эффективен.

У носителей герминальных мутаций основным методом, способствующим уменьшению риска смерти от 2-го первичного рака, также является определение онкопатологии на ранней стадии, которое включает рассмотренные нами варианты скрининга [42]. В зависимости от группы риска национальные руководства и клинические рекомендации указывают использовать различные инструментальные и лабораторные

Таблица 2. *Рекомендации по профилактике и скринингу рака молочной железы при мутациях в различных генах (руководства ESMO, NCCN) [9, 10, 46]*
Table 2. *Guidelines for the prevention and screening of breast cancer in patients with mutations in various genes (ESMO, NCCN guidelines) [9, 10, 46]*

Мутация Mutation	Скрининг Screening	Профилактические мероприятия Preventive measures
P53/синдром Ли-Фраумени *P53*/Li-Fraumeni syndrome	1. С 20 лет каждые 6–12 мес обследование молочных желез. 2. В 30–75 лет ежегодно МРТ/маммография. 3. С 25 лет каждые 5 лет колоноскопия. 4. Ежегодное обследование у дерматолога и невролога. 5. Ежегодная МРТ всего тела 1. Breast examination every 6–12 months from the age of 20 years. 2. Annual MRI/mammography at the age of 30–75 years. 3. Colonoscopy every 5 years from the age of 25 years. 4. Annual examination by a dermatologist and neurologist. 5. Annual full body MRI	1. Избегать ионизирующего излучения. 2. Предымплантационная генетическая диагностика эмбриона. 3. Профилактическая мастэктомия 1. Avoid ionizing radiation. 2. Preimplantation genetic diagnosis. 3. Prophylactic mastectomy
PTEN/синдром Коудена *PTEN*/Cowden syndrome	1. С 20 лет каждые 6–12 мес обследование молочных желез. 2. В 30–75 лет ежегодно МРТ/маммография. 3. С 30 лет ежегодно ультразвуковое исследование эндометрия с биопсией или без нее 1. Breast examination every 6–12 months from the age of 20 years. 2. Annual MRI/mammography at the age of 30–75 years. 3. Annual ultrasound examination of the endometrium with or without biopsy from the age of 30 years	1. Профилактическая мастэктомия. 2. Профилактическая гистерэктомия. 3. Предымплантационная генетическая диагностика эмбриона 1. Prophylactic mastectomy. 2. Prophylactic hysterectomy. 3. Preimplantation genetic diagnosis
ATM	С 20 лет ежегодно МРТ молочных желез Annual breast MRI from the age of 20 years	–

Окончание таблицы 2
End of the table 2

Мутация Mutation	Скрининг Screening	Профилактические мероприятия Preventive measures
MLH1, MSH2, MSH6, EPSAM, PMS2/синдром Линча *MLH1, MSH2, MSH6, EPSAM, PMS2*/Lynch syndrome	1. С 20 лет скрининг колоректального рака (ежегодная колоноскопия). 2. Скрининг новообразований центральной нервной системы (ежегодная консультация невролога). 3. С 30 лет ежегодно ультразвуковое исследование эндометрия с биопсией или без нее 1. Colorectal cancer screening (annual colonoscopy) from the age of 20 years. 2. Screening for central nervous system tumors (annual consultation of a neurologist). 3. Annual ultrasound examination of the endometrium with or without biopsy from the age of 30 years	Профилактическая гистерэктомия и сальпингоовариэктомия Prophylactic hysterectomy and salpingo-oophorectomy
RAD51	–	Сальпингоовариэктомия с 45 лет Salpingo-oophorectomy after the age of 45 years
BRIP1	–	Сальпингоовариэктомия с 45 лет Salpingo-oophorectomy after the age of 45 years
PALB2	1. С 20 лет каждые 6–12 мес обследование молочных желез. 2. С 20 лет ежегодно МРТ. 3. В 30–75 лет ежегодно МРТ/маммография 1. Breast examination every 6–12 months from the age of 20 years. 2. Annual MRI from the age of 20 years. 3. Annual MRI/mammography at the age of 30–75 years	Профилактическая мастэктомия Prophylactic mastectomy
CHEK2	1. С 20 лет каждые 6–12 мес обследование молочных желез. 2. С 20 лет ежегодно МРТ. 3. В 30–75 лет ежегодно МРТ/маммография 1. Breast examination every 6–12 months from the age of 20 years. 2. Annual MRI from the age of 20 years. 3. Annual MRI/mammography at the age of 30–75 years	–
STK11/синдром Пейтца–Егерса *STK11*/Peutz–Jeghers syndrome	1. С 20 лет каждые 6–12 мес обследование молочных желез. 2. С 20 лет ежегодно МРТ. 3. В 30–75 лет ежегодно МРТ/маммография. 4. С 15 лет каждые 2–3 года фиброэзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия. 5. С 30 лет МРТ-скрининг рака поджелудочной железы. 6. С 25 лет ежегодное обследование органов малого таза. 7. Наблюдение у гинеколога. 8. Скрининг рака легких 1. Breast examination every 6–12 months from the age of 20 years. 2. Annual MRI from the age of 20 years. 3. Annual MRI/mammography at the age of 30–75 years. 4. Esophagogastroduodenoscopy and colonoscopy every 2–3 years from the age of 15 years. 5. MRI screening for pancreatic cancer from the age of 30 years. 6. Annual examination of the pelvic organs from the age of 25 years. 7. Observation by a gynecologist. 8. Lung cancer screening	Профилактическая мастэктомия Prophylactic mastectomy
CDH1	1. С 20 лет каждые 6–12 мес обследование молочных желез. 2. С 20 лет ежегодно МРТ. 3. В 30–75 лет ежегодно МРТ/маммография 1. Breast examination every 6–12 months from the age of 20 years. 2. Annual MRI from the age of 20 years. 3. Annual MRI/mammography at the age of 30–75 years	Профилактическая мастэктомия Prophylactic mastectomy

Примечание. *МРТ – магнитно-резонансная томография.*
Note. *MRI – magnetic resonance imaging.*

методы диагностики [43–45]. В табл. 2 представлены скрининговые мероприятия и меры профилактики ЗНО у носителей известных канцерогенных герминальных мутаций.

Мероприятия, представленные в табл. 2, позволяют персонифицировать скрининговые мероприятия с учетом риска манифестации ЗНО. Разработка и внедрение новых методов диагностики позволят контролировать риски и время манифестации онкологических заболеваний.

Одной из причин манифестации ЗНО является генетическая предрасположенность. У носителей герминальных мутаций наблюдается отягощенный семейный анамнез. Для них характерно раннее развитие ЗНО с агрессивным течением заболевания, что выражается в быстром росте опухоли и раннем метастазировании. Разработка эффективных мер профилактики запущенности ЗНО требует непрерывно исследовать различные герминальные мутации среди разных этнических групп на разных территориях проживания. При выявлении патогенных герминальных мутаций следующий этап – оценка кумулятивного риска развития ЗНО. Самыми распространенными и изученными являются мутации генов *BRCA1/2, P53, PTEN, CDH1, STK11, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, ATM, RAD51C, RAD51D, BRIP1*, а также другие нарушения [47–49].

Внедрение методов секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) позволяет выявлять огромное число вариантов патогенных мутаций среди различных этнических групп. Скрининговые мероприятия, проводимые у пациентов с семейными формами рака, улучшают показатели выявляемости ЗНО на ранних стадиях. Достигнутые результаты указывают на то, что лица с отягощенным анамнезом должны обращаться к онкогенетику за индивидуальной консультацией.

При рассмотрении хирургических профилактических мероприятий необходимо учитывать риск ятрогении. Подробное обсуждение с носителем герминальных мутаций рисков медицинских вмешательств и возможностей периодичных скрининговых мероприятий имеет решающее значение для принятия обоснованных решений.

Разработанные рекомендации медицинских сообществ и национальные руководства многих стран включают мероприятия по снижению риска развития рака, включая хирургическое и лекарственное лечение, правильный образ жизни и медикаментозные методы профилактики. У носителей герминальных мутаций даже после профилактических хирургических вмешательств остается высокая вероятность развития ЗНО в других тканях и органах, что указывает на необходимость соблюдения рекомендаций по раннему выявлению ЗНО, включая ежегодные инструментальные методы диагностики.

Анализ опубликованных работ показывает, что для персонализации скрининга необходимо выделять группы пациентов с потенциально высоким риском развития рака. При выделении группы риска с пациентом необходимо рассмотреть варианты скрининга и первичной профилактики ЗНО.

За последние несколько лет кардинально изменились подходы к ведению пациентов с герминальными мутациями. Возможности диагностики наследственных мутаций позволяют запустить процесс скрининга среди здоровых родственников, выявляя носителей, что может значительно уменьшить показатели запущенности в этой группе. Знание особенностей мутаций, их клинических проявлений позволяет разработать наиболее эффективные меры. Однако не у всех пациентов скрининговые мероприятия позволяют вывить ЗНО на ранних стадиях, что обусловлено большой финансовой нагрузкой на систему здравоохранения и тем, что пациент не всегда может посвятить обследованиям значительное количество времени.

Благодаря молекулярно-генетическим исследованиям и выделению группы риска с внедрением активного скрининга мероприятия по выявлению РМЖ на ранних стадиях становятся все более успешными.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sessa C., Balmaña J., Bober S.L. et al. ESMO Guidelines Committee. Risk Reduction and Screening of Cancer in Hereditary Breast-Ovarian Cancer Syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol 2023;34(1):33–47. DOI: 10.1016/j.annonc. 2022.10.004
2. Никитин А.Г., Бровкина О.И., Ходырев Д.С. и др. Опыт создания публичной базы данных мутаций oncoBRCA: биоинформационные решения и проблемы. Клиническая практика 2020;11(1):21–9. DOI: 10.17816/clinpract25860
Nikitin A.G., Brovkina O.I., Khodyrev D.S. et al. Creating a public mutation database oncoBRCA: bioinformatic problems and solutions. Klinicheskaya praktika = Clinical practice 2020;11(1):21–9. (In Russ.). DOI: 10.17816/clinpract25860
3. Имянитов Е.Н. Фундаментальная онкология в 2020 году: обзор наиболее интересных открытий. Практическая онкология 2021;22(1):1–8. DOI: 10.31917/2201001
Imyanitov E.N. Advances in fundamental oncology: the year 2020 update. Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology 2021;22(1):1–8. (In Russ.). DOI: 10.31917/2201001
4. Foulkes W.D., Knoppers B.M., Turnbull C. Population genetic testing for cancer susceptibility: founder mutations to genomes. Nat Rev Clin Oncol 2016;13(1):41–54. DOI: 10.1038/nrclinonc. 2015.173
5. Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Гордиев М.Г. и др. Персонифицированный подход в ранней диагностике и профилактике злокачественных новообразований. В кн.: Белые ночи 2020. Тезисы VI Петербургского международного онкологического форума. СПб., 2020. С. 111.
Sultanbaev A.V., Nasretdinov A.F., Gordiev M.G. et al. Personalized approach in early diagnosis and prevention of malignant neoplasms. In: White Nights 2020. Abstracts of the VI Saint

Petersburg International Cancer Forum. Saint Petersburg, 2020. P. 111. (In Russ.).
6. Franceschini G., Di Leone A., Terribile D. et al. Bilateral prophylactic mastectomy in *BRCA* mutation carriers: what surgeons need to know. Ann It Chir 2019;90:1, 2.
7. Jakub J.W., Peled A.W., Gray R.J. et al. Oncologic safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in a population with *BRCA* mutations: a multi-institutional study. JAMA Surg 2018;153(2):123–9. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.3422
8. Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. J Nat Cancer Inst 2009;101(2):80–7. DOI: 10.1093/jnci/djn442
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 3.2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf.
10. Paluch-Shimon S., Cardoso F., Sessa C. et al. ESMO clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening in *BRCA* mutation carriers. Ann Oncol 2016;27:103–10.
11. Claus E.B., Risch N., Thompson W.D. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. Cancer 1994;73(3):643–51. DOI: 10.1002/1097-0142(19940201)73:3<643::aid-cncr2820730323>3.0.co;2-5
12. Ford D., Easton D.F., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1998;62(3):676–89. DOI: 10.1086/301749
13. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72(5):1117–30. DOI: 10.1086/375033. Erratum in: Am J Hum Genet 2003;73(3):709.
14. Milne R.L., Osorio A., Cajal T.R. et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in *BRCA1* and *BRCA2* attending genetic counseling units in Spain. Clin Cancer Res 2008;14(9):2861–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4436
15. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. J Clin Oncol 2007;25(11):1329–33. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.1066
16. Brandt A., Lorenzo Bermejo J., Sundquist J. et al. Breast cancer risk in women who fulfill high-risk criteria: at what age should surveillance start? Breast Cancer Res Treat 2010;121(1):133–41. DOI: 10.1007/s10549-009-0486-y
17. Peto J., Mack T.M. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. Nat Genet 2000;26(4):411–4. DOI: 10.1038/82533
18. Panchal S., Bordeleau L., Poll A. et al. Does family history predict the age at onset of new breast cancers in *BRCA1* and *BRCA2* mutation-positive families? Clin Genet 2010;77(3):273–9. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2009.01328.x
19. Elmore J.G., Barton M.B., Moceri V.M. et al. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. N Engl J Med 1998;338(16):1089–96. DOI: 10.1056/NEJM199804163381601
20. Saslow D., Boetes C., Burke W. et al. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 2007;57(2):75–89. DOI: 10.3322/canjclin.57.2.75. Erratum in: CA Cancer J Clin 2007;57(3):185.
21. Lee C.H., Dershaw D.D., Kopans D. et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. J Am Coll Radiol 2010;7(1):18–27. DOI: 10.1016/j.jacr.2009.09.022
22. Mann R.M., Kuhl C.K., Kinkel K. et al. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiol 2008;18(7):1307–18. DOI: 10.1007/s00330-008-0863-7
23. Lee K., Seifert B.A., Shimelis H. et al. Clinical validity assessment of genes frequently tested on hereditary breast and ovarian cancer susceptibility sequencing panels. Genet Med 2019;21(7):1497–506. DOI: 10.1038/s41436-018-0361-5
24. Melchor L., Benitez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. Hum Genet 2013;132(8):845–63. DOI: 10.1007/s00439-013-1299-y
25. Gabai-Kapara E., Lahad A., Kaufman B. et al. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to *BRCA1* and *BRCA2*. Proc Natl Acad Sci USA 2014;111(39):14205–10. DOI: 10.1073/pnas.1415979111
26. Breast Cancer Association Consortium, Dorling L., Carvalho S. et al. Breast cancer risk genes – association analysis in more than 113,000 women. N Engl J Med 2021;384(5):428–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1913948
27. Hu C., Hart S.N., Gnanaolivu R. et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. N Engl J Med 2021;384(5):440–51. DOI: 10.1056/NEJMoa2005936
28. Norquist B.M., Harrell M.I., Brady M.F. et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. JAMA Oncol 2016;2(4):482–90. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.5495
29. Hettipathirana T., Macdonald C., Xie J. et al. The value of clinical breast examination in a breast cancer surveillance program for women with germline *BRCA1* or *BRCA2* mutations. Med J Aust 2021;215(10):460–4. DOI: 10.5694/mja2.51226
30. Boyd N.F., Guo H., Martin L.J. et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med 2007;356(3):227–36. DOI: 10.1056/NEJMoa062790
31. Mann R.M., Kuhl C.K., Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. J Magn Reson Imaging 2019;50(2):377–90. DOI: 10.1002/jmri.26654
32. Gao Y., Reig B., Heacock L. et al. Magnetic resonance imaging in screening of breast cancer. Radiol Clin North Am 2021;59(1):85–98. DOI: 10.1016/j.rcl.2020.09.004
33. Guindalini R.S.C., Zheng Y., Abe H. et al. Intensive surveillance with biannual dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging downstages breast cancer in *BRCA1*. Clin Cancer Res 2019;25(6):1786–94. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0200
34. Bleyer A., Welch H.G. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. N Engl J Med 2012;367(21):1998–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1206809
35. Van Luijt P.A., Heijnsdijk E.A., Fracheboud J. et al. The distribution of ductal carcinoma *in situ* (DCIS) grade in 4232 women and its impact on overdiagnosis in breast cancer screening. Breast Cancer Res 2016;18(1):47. DOI: 10.1186/s13058-016-0705-5
36. Kuhl C., Weigel S., Schrading S. et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. J Clin Oncol 2010;28(9):1450–7. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.0839
37. Riedl C.C., Luft N., Bernhart C. et al. Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. J Clin Oncol 2015;33(10):1128–35. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.8626
38. Vreemann S., van Zelst J.C.M., Schlooz-Vries M. et al. The added value of mammography in different age-groups of women with and without *BRCA* mutation screened with breast MRI. Breast Cancer Res 2018;20(1):84. DOI: 10.1186/s13058-018-1019-6
39. Phi X.A., Saadatmand S., De Bock G.H. et al. Contribution of mammography to MRI screening in *BRCA* mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. Br J Cancer 2016;114(6):631–7. DOI: 10.1038/bjc.2016.32
40. Lee C.S., Monticciolo D.L., Moy L. Screening guidelines update for average-risk and high-risk women. AJR Am J Roentgenol 2020;214(2):316–23. DOI: 10.2214/AJR.19.22205

41. Hadar T., Mor P., Amit G. et al. Presymptomatic awareness of germline pathogenic *BRCA* variants and associated outcomes in women with breast cancer. JAMA Oncol 2020;6(9):1460–3. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2059
42. European Commission Initiative on Breast Cancer. Planning Surgical Treatment. Available at: https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/surgical-planning.
43. Tilanus-Linthorst M.M., Lingsma H.F., Evans D.G. et al. Optimal age to start preventive measures in women with *BRCA1/2* mutations or high familial breast cancer risk. Int J Cancer 2013;133(1):156–63. DOI: 10.1002/ijc.28014
44. Sardanelli F., Boetes C., Borisch B. et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 2010;46(8):1296–316. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.02.015
45. Lehman C.D., Smith R.A. The role of MRI in breast cancer screening. J Natl Compr Canc Netw 2009;7(10):1109–15. DOI: 10.6004/jnccn.2009.0072. Erratum in: J Natl Compr Canc Netw 2010;8(1):XXI.
46. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 8.2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
47. Sultanbaev A.V., Lipatov O., Sultanbaeva N. et al. Germinal mutations landscape, which is responsible for cancer predisposition in multinational Republic of Bashkortostan. J Clin Oncol 2021;39 (15 Suppl):e22504. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e22504
48. Sultanbaev A.V., Menshikov K., Nasretdinov A. et al. Local features of germinal mutations incidence in cancer patients in the Republic of Bashkortostan. Ann Oncol 2021;32(15 Suppl):S1367. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2066
49. Sultanbaev A.V., Menshikov K., Musin S. et al. Experience with olaparib in the treatment of *BRCA*-associated tumors in real clinical practice: Experience of re-challenge mode of olaparib usage. Ann Oncol 2022;33(9 Suppl):eS1511. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.229

Вклад авторов
А.В. Султанбаев: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание статьи;
А.Ф. Насретдинов: сбор и обработка материала, написание статьи;
М.Г. Галеев, Д.О. Липатов: обзор публикаций по теме статьи;
К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин: обзор публикаций по теме статьи, написание и научное редактирование статьи;
Н.И. Султанбаева: дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание и научное редактирование статьи;
Р.Т. Аюпов: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи;
О.Н. Липатов, А.А. Измайлов: анализ полученных данных, редактирование статьи;
И.А. Меньшикова, Г.А. Серебренников, Р.Р. Рахимов: редактирование статьи.

Authors' contributions
A.V. Sultanbaev: concept and design of the study, review of publications on the topic of the article, collection and processing of material, writing the article;
A.F. Nasretdinov: collection and processing of material, writing the article;
M.G. Galeev, D.O. Lipatov: review of publications on the topic of the article;
K.V. Menshikov, Sh.I. Musin: review of publications on the topic of the article, writing and scientific editing of the article;
N.I. Sultanbayeva: research design, review of publications on the topic of the article, writing and scientific editing of the article;
R.T. Ayupov: review of publications on the topic of the article, scientific editing of the article;
O.N. Lipatov, A.A. Izmaylov: data analysis, editing the article;
I.A. Menshikov, G.A. Serebrennikov, R.R. Rakhimov: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: https://orcid.org/0000-0003-0996-5995
А.Ф. Насретдинов / A.F. Nasretdinov: https://orcid.org/0000-0001-8340-7962
М.Г. Галеев / M.G. Galeev: https://orcid.org/0000-0001-7277-4644
К.В. Меньшиков / K.V. Menshikov: https://orcid.org/0000-0003-3734-2779
Ш.И. Мусин / Sh.I. Musin: https://orcid.org/0000-0003-1185-977X
Н.И. Султанбаева / N.I. Sultanbaeva: https://orcid.org/0000-0001-5926-0446
Р.Т. Аюпов / R.T. Ayupov: https://orcid.org/0000-0002-6769-7194
Р.Р. Рахимов / R.R. Rakhimov: https://orcid.org/0000-0002-2488-597X
О.Н. Липатов / O.N. Lipatov: https://orcid.org/0000-0002-8867-504X
А.А. Измайлов / A.A. Izmaylov: https://orcid.org/0000-0002-8461-9243
И.А. Меньшикова / I.A. Menshikova: https://orcid.org/0000-0002-8665-8895
Г.А. Серебренников / G.A. Serebrennikov: https://orcid.org/0000-0002-7082-0085
Д.О. Липатов / D.O. Lipatov: https://orcid.org/0000-0002-3193-9008

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

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

Статья поступила: 26.03.2023. **Принята к публикации:** 27.04.2023.
Article submitted: 26.03.2023. **Accepted for publication:** 27.04.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-25-33

CC BY 4.0

Динамика заболеваемости доброкачественной дисплазией молочной железы на региональном уровне

О.Ю. Севостьянова[1], Т.В. Чумарная[2], Н.Е. Севостьянова[3], Д.А. Демидов[1], А.В. Воронцова[1], Т.А. Обоскалова[1]

[1]ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;
[2]ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»; Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19;
[3]ФГКУЗ «5 военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 10

Контакты: Ольга Юрьевна Севостьянова *olsyava@gmail.com*

Введение. Анализ заболеваемости доброкачественной дисплазией молочной железы (ДДМЖ) позволяет контролировать распространенность болезни в популяции и планировать медицинскую помощь.
Цель исследования – изучить первичную и общую заболеваемость ДДМЖ на примере Свердловской области в 2012–2021 гг. и г. Екатеринбурга в 2012–2020 гг.
Материалы и методы. Проведено наблюдательное эпидемиологическое ретроспективное сплошное исследование заболеваемости ДДМЖ женщин в возрасте 18 лет и старше. Для расчета показателей использовали форму федерального статистического наблюдения № 12 по г. Екатеринбургу и рекомендации Федеральной службы государственной статистики, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». Анализировали показатели заболеваемости ДДМЖ по Свердловской области, опубликованные на сайтах Минздрава России и ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». Сведения о числе женщин, осмотренных на онкопатологию, получены из формы № 30 «Сведения о медицинской организации» за 2016–2020 гг.
Результаты. Первичная заболеваемость ДДМЖ статистически значимо увеличилась в Свердловской области в 2013–2019 гг. и г. Екатеринбурге в 2015–2019 гг. по сравнению с 2012 г. (p <0,001). В допандемийный период средний темп прироста показателя составил по области 5,20 %, в городе – 7,60 %. В 2012–2019 гг. первичная заболеваемость ДДМЖ по городу ежегодно превышала областной показатель (p <0,028). Общая заболеваемость повторяла тенденции первичной (p <0,001). Средний темп прироста общей заболеваемости в области был 7,55 %, в городе – 9,57 %. В 2020 г. выявлено уменьшение показателей заболеваемости в области и городе по сравнению с 2019 г. (p <0,001). Установлена положительная корреляционная зависимость числа случаев впервые установленного диагноза ДДМЖ и числа женщин, осмотренных на предмет онкопатологии, по данным медицинских организаций области (r = 0,924 при p = 0,025) и города (r = 0,900 при p = 0,037).
Выводы. В допандемийный период первичная и общая заболеваемость ДДМЖ в популяции женщин в возрасте 18 лет и старше в Свердловской области и г. Екатеринбурге последовательно увеличивалась и имела максимальное значение в 2019 г. В 2020–2021 гг. наблюдалось резкое уменьшение показателей вследствие массового и стремительного распространения новой коронавирусной инфекции и ограничительных мероприятий, направленных на ее сдерживание.

Ключевые слова: доброкачественная дисплазия молочной железы, первичная заболеваемость, общая заболеваемость

Для цитирования: Севостьянова О.Ю., Чумарная О.Ю., Севостьянова Н.Е. и др. Динамика заболеваемости доброкачественной дисплазией молочной железы на региональном уровне. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):25–33. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-25-33

Dynamics of the incidence of benign breast disease at the regional level

O.Yu. Sevostyanova[1], T.V. Chumarnaya[2], N.E. Sevostyanova[3], D.A. Demidov[1], A.V. Vorontsova[1], T.A. Oboskalova[1]

[1]*Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia;*
[2]*Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin; 19 Mira St., Yekaterinburg 620002, Russia;*
[3]*5 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. The analysis of the incidence of benign breast disease (BBD) allows you to control the prevalence of the disease in the population and plan medical care.
Aim. To study the incidence and prevalence of BBD on the example of the Sverdlovsk region in 2012–2021 and Yekaterinburg in 2012–2020.
Materials and methods. An observational epidemiological retrospective study of the incidence of BBD in women aged 18 years and more was conducted. To calculate the indicators, we used the form of Federal statistical observation No. 12 for Yekaterinburg and recommendations by the Federal State Statistics Service, Russian Research Institute of Health. We analyzed the indicators of the incidence of BBD in the Sverdlovsk region, published on the websites of the Ministry of Health of Russia and the Russian Research Institute of Health. Information on the number of women examined for oncopathology was obtained from Form No. 30 "Information about a medical organization" in 2016–2020.
Results. The incidence of BBD in the Sverdlovsk region increased in 2013–2019 and Yekaterinburg 2015–2019 compared to 2012 (p <0.001). During the pre-pandemic period, the average growth rate of the indicator was 5.20 % in the region, 7.60 % in the city. The incidence of BBD in the city annually exceeded the regional indicator in 2012–2019 (p <0.028). The prevalence of BBD followed the trends of the incidence (p <0.001). The average growth rate of the total incidence in the region was 7.55 %, in the city – 9.57 %. A decrease in incidence rates in the region and the city in 2020 compared to 2019 was incidence (p <0.001). A positive correlation was established between the number of cases of newly diagnosed BBD and the number of women examined for oncopathology in the region (r = 0.924 at p = 0.025) and the city (r = 0.900 at p = 0.037).
Conclusion. The incidence and prevalence of BBD in the female population of the region and the city significantly increased in the pre-pandemic period. There was a decrease in indicators due to the massive and rapid spread of a new coronavirus infection and restrictive measures aimed at containing it in 2020–2021.

Keywords: benign breast disease, incidence, prevalence

For citation: Sevostyanova O.Yu., Chumarnaya T.V., Sevostyanova N.E. et al. Dynamics of the incidence of benign breast disease at the regional level. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023; 19(2):25–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-25-33

Введение

Доброкачественная дисплазия молочной железы (ДДМЖ) является одним из распространенных заболеваний у женщин и диагностируется как самостоятельная патология, так и в сочетании с другими болезнями репродуктивной системы [1, 2]. ДДМЖ рассматривается как гормонозависимое заболевание и имеет ряд факторов риска, совпадающих с факторами риска развития рака молочной железы (РМЖ) [1, 3, 4]. Показано, что при пролиферативных формах ДДМЖ относительный риск развития РМЖ значимо возрастает в последующем, а пролиферативные формы с атипией отнесены к предраковым заболеваниям [1, 5, 6]. С этих позиций в Российской Федерации реализуются программы, нацеленные на своевременную диагностику злокачественных и предраковых заболеваний молочных желез, а также тех видов хронической патологии, которые существенно снижают качество жизни пациентов [7–9]. Важная роль в достижении ожидаемого результата данных программ принадлежит увеличению охвата женского населения в рамках периодической диспансеризации взрослого населения и профилактических осмотров.

Для характеристики состояния здоровья населения используются показатели первичной и общей заболеваемости, которые рассчитывают по результатам отраслевой статистики. Учет выявленных заболеваний проводится с использованием форм Федерального статистического наблюдения (ФСН) для формирования ежегодного отчета на уровне медицинской организации, субъекта и страны. Сведения о количестве зарегистрированных заболеваний у населения на амбулаторном этапе по обращаемости, во время диспансеризации и профилактических осмотров представлены в форме № 12 ФСН «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (ФСН № 12). Информация о числе всех зарегистрированных случаев ДДМЖ и случаях, когда впервые установлен диагноз, включая этап диспансеризации и профилактических осмотров, представлена в таблице 3000 данной формы для категории «Взрослые 18 лет и более», что позволяет проанализировать распространенность патологии среди женского населения, представить врачебной аудитории полученную информацию, провести планирование и оценку эффективности медицинской помощи.

Цель исследования – изучить первичную и общую заболеваемость ДДМЖ на примере Свердловской области в 2012–2021 гг. и г. Екатеринбурга в 2012–2020 гг.

Материалы и методы

Проведено наблюдательное эпидемиологическое сплошное ретроспективное исследование заболеваемости ДДМЖ женского населения в возрасте 18 лет и старше в Свердловской области в 2012–2021 гг. и в г. Екатеринбурге в 2012–2020 гг. В городе период наблюдения был ограничен 2020 г. в связи с реорганизацией муниципального здравоохранения и формированием статистической отчетности на уровне Свердловской области с 2021 г. Для описания полученных результатов выделяли допандемийный период (2012–2019 гг.) и период массового распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 (НКВИ) в Российской Федерации (2020–2021 гг.).

При расчете показателей использовали форму ФСН № 12 Управления здравоохранения Администрации города Екатеринбурга. Первичную и общую заболеваемость рассчитывали относительно среднегодовой численности женского населения по формулам, рекомендованным Федеральной службой государственной статистики, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Росстата и выражали в ‰ [10, 11]. Первичная заболеваемость представляет собой отношение числа впервые зарегистрированных случаев заболевания в течение календарного года к среднегодовой численности соответствующего населения. Общая заболеваемость – это общее число заболеваний, зарегистрированных в течение года независимо от времени их возникновения и отнесенных также к среднегодовой численности соответствующего населения [11]. Показатели, как правило, рассчитывают на 100 тыс. населения. В онкоэпидемиологических исследованиях соответственно используют понятия заболеваемости (incidence) и распространенности (prevalence) [12]. Для расчета показателей использовали сведения о среднегодовой численности женского населения в возрасте 18 лет и старше г. Екатеринбурга в 2012–2020 гг., предоставленные Управлением Федеральной службы государственной статистики по Свердловской и Курганской области.

При анализе информации по Свердловской области применяли показатели первичной и общей заболеваемости ДДМЖ, опубликованные Департаментом мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации на сайте Министерства за период 2011–2017 гг. (https://minzdrav.gov.ru/) и сайте института за 2018–2021 гг. (https://mednet.ru/) [13–24]. Анализировали абсолютный прирост/убыль, темп роста/снижения при базисном и цепном основании, средний темп прироста [25].

Число целевых осмотров женщин на онкопатологию получали из таблицы 2514 формы № 30 ФСН «Сведения о медицинской организации» Управления здравоохранения Администрации города Екатеринбурга и Министерства здравоохранения Свердловской области за 2016–2020 гг.

При анализе исследовали «грубый» показатель заболеваемости, так как использование стандартизованного показателя было ограничено особенностями формы ФСН № 12, которая не содержит сведения о числе заболевших в разрезе возрастной структуры, аналогичной при учете злокачественных новообразований (форма ФСН № 7).

Статистический анализ проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2016 и SPSS 23.0 (IBM, США). Показатели первичной заболеваемости сравнивали с помощью Т-критерия для независимых групп с учетом поправки Даннетта на множественные сравнения. Показатели общей заболеваемости исследовали с помощью парного Т-критерия для связных выборок с учетом поправки Даннетта на множественные сравнения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$. Зависимость между показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r).

Результаты

В 2012 г. первичная заболеваемость ДДМЖ в Свердловской области составила 444,0‰ и, начиная с 2013 г., последовательно увеличивалась, включая 2019 г. (рис. 1). В 2013–2016 и 2018–2019 гг. ежегодно наблюдался статистически значимый ($p < 0{,}001$) рост показателя по сравнению с 2012 г. Исключением стал 2017 г., когда первичная заболеваемость составила 507,3‰ и оставалась на уровне тенденции ($p = 0{,}11$) вследствие отрицательного темпа прироста – 8 % (рис. 2). В допандемийный период средний темп прироста показателя составил 5,20 %. В 2020 г. показатель первичной заболеваемости ДДМЖ уменьшился в 1,46 раза по сравнению с 2019 г. ($p < 0{,}001$) и вернулся к уровню 2012 г. ($p = 0{,}76$).

Первичная заболеваемость ДДМЖ в г. Екатеринбурге в 2012 г. составила 670,05‰. Показатель также ежегодно увеличивался с 2013 по 2019 г. (см. рис. 1). В 2013–2014 гг. рост имел характер тенденции ($p = 0{,}239$ и 0,123) и в 2015–2019 гг. приобрел статистически значимые различия по сравнению с 2012 г. ($p < 0{,}001$). Максимальный темп прироста наблюдался в 2018–2019 гг. и составил +21 % и +16 % соответственно (см. рис. 2). Средний темп прироста в допандемийный период составил 7,60 %. В 2020 г. показатель первичной заболеваемости в городе уменьшился по сравнению с 2019 г. и приблизился к уровню 2012 г. ($p = 0{,}105$).

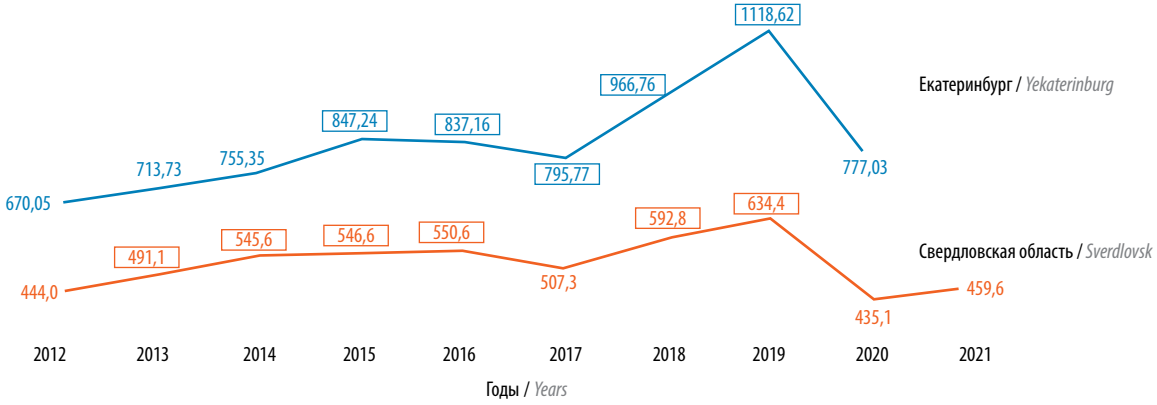

Рис. 1. *Первичная заболеваемость доброкачественной дисплазией молочной железы в Свердловской области в 2012–2021 гг. и в г. Екатеринбурге в 2012–2020 гг. (на 100 тыс. женского населения в возрасте 18 лет и старше). Рамками выделены значения, которые статистически значимо отличаются от показателя в 2012 г. (p <0,05) по Т-критерию для независимых выборок с корректировкой на множественные сравнения по критерию Даннета*

Fig. 1. *Incidence of benign breast disease in the Sverdlovsk region in 2012–2021 and in Yekaterinburg in 2012–2020 (per 100,000 female population aged 18 and over). The boxes highlight values that are statistically significantly different from the value in 2012 (p <0.05) according to the T-test for independent samples, adjusted for multiple comparisons according to the Dunnett test*

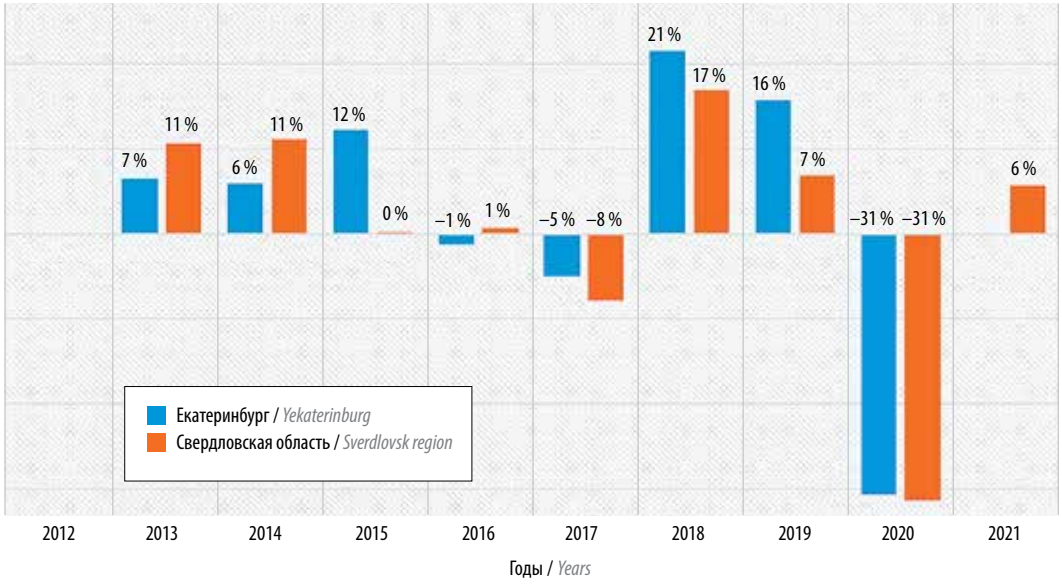

Рис. 2. *Темп прироста первичной заболеваемости доброкачественной дисплазией молочной железы женского населения в возрасте 18 лет и более в Свердловской области в 2013–2021 гг. и г. Екатеринбурге в 2013–2020 гг.*

Fig. 2. *The growth rate of the incidence of benign breast disease in the female population aged 18 years and more in the Sverdlovsk region in 2013–2021 and Yekaterinburg in 2013–2020*

В 2020 г. темп прироста имел максимальное отрицательное значение –31 % (рис. 2). При сравнении первичной заболеваемости ДДМЖ женского населения в Свердловской области и г. Екатеринбурге установлено, что в течение 2012–2020 гг. ежегодный показатель в городе имел статистически большее значение, чем областной (p <0,028).

Общая заболеваемость ДДМЖ в Свердловской области в течение 2013–2019 гг. ежегодно увеличивалась по сравнению с 2012 г. (p <0,001) (рис. 3). В этот период средний темп прироста составил 7,55 %. В 2020 г. зарегистрировано уменьшение показателя по сравнению с 2019 г. (p <0,001). Темп прироста (убыли) имел максимальное отрицательное значение –28,20 % (рис. 4). Тем не менее в период пандемии (2020–2021 гг.) показатель общей заболеваемости ДДМЖ превышал значение 2012 г. (p <0,001).

Общая заболеваемость ДДМЖ в г. Екатеринбурге в 2013–2019 гг. также увеличивалась ежегодно по сравнению с 2012 г. (p <0,001), достигая максимального значения в 2019 г. – 2587,12‰. В данный период средний прирост составил 9,57 %. В 2020 г. уменьшение показателя составило 1,39 раза (p <0,001), темп прироста соответствовал темпу прироста первичной

заболеваемости и имел отрицательную величину –31,0 % (рис. 4). Как и в Свердловской области, в городе показатель общей заболеваемости в 2020 г. был больше, чем в 2012 г. (p <0,001). На протяжении всего периода наблюдения (2012–2020 гг.) ежегодно общая заболеваемость по г. Екатеринбургу статистически значимо превышала областной показатель (p <0,023).

Для оценки влияния НКВИ на объемы плановой медицинской помощи проанализировали число женщин, осмотренных на онкопатологию в медицинских организациях области и города в 2016–2020 гг. Их число уменьшилось в 2020 г. по сравнению с 2019 г. в 2,35 раза. Получена сильная корреляционная связь между числом впервые установленных диагнозов ДДМЖ и числом женщин, осмотренных на целевых осмотрах в Свердловской области и г. Екатеринбурге в течение 2016–2020 гг. Для области коэффициент корреляции составил r = 0,924 при p = 0,025, для города – r = 0,900 при p = 0,037 (рис. 5).

Обсуждение

В нашей работе проанализирована динамика показателей первичной и общей заболеваемости ДДМЖ в Свердловской области в течение 2012–2021 гг. и в г. Екатеринбурге в 2012–2020 гг. В этот период времени организация и оказание акушерско-гинекологической

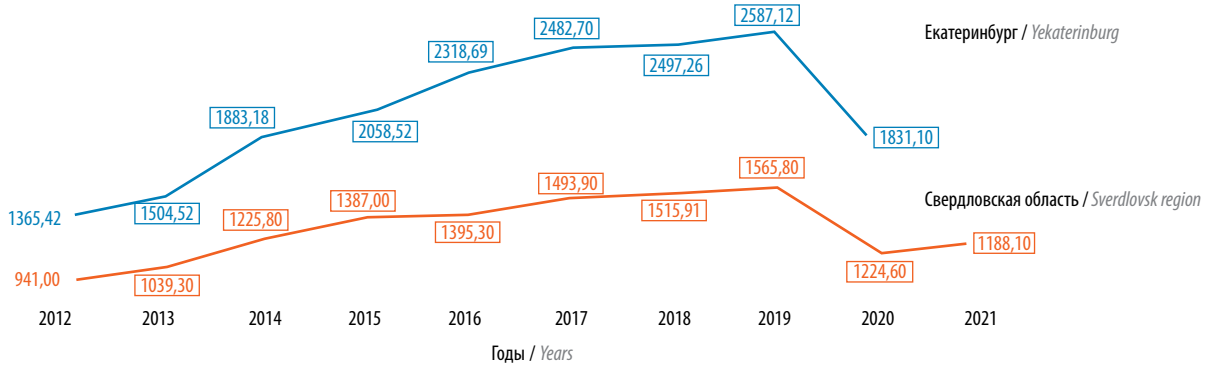

Рис. 3. *Общая заболеваемость доброкачественной дисплазией молочной железы в Свердловской области в 2012–2021 гг. и в г. Екатеринбурге в 2012–2020 гг. (на 100 тыс. женского населения в возрасте 18 лет и старше). Рамками выделены значения, которые статистически значимо отличаются от показателя в 2012 г. (p <0,05) по Т-критерию для связных выборок с корректировкой на множественные сравнения по критерию Даннетта*

Fig. 3. *The prevalence of benign breast disease in the Sverdlovsk region in 2012–2021 and in Yekaterinburg in 2012–2020 (per 100,000 female population aged 18 and over). The boxes highlight values that are statistically significantly different from the value in 2012 (p <0.05) according to the T-test for independent samples, adjusted for multiple comparisons according to the Dunnett test*

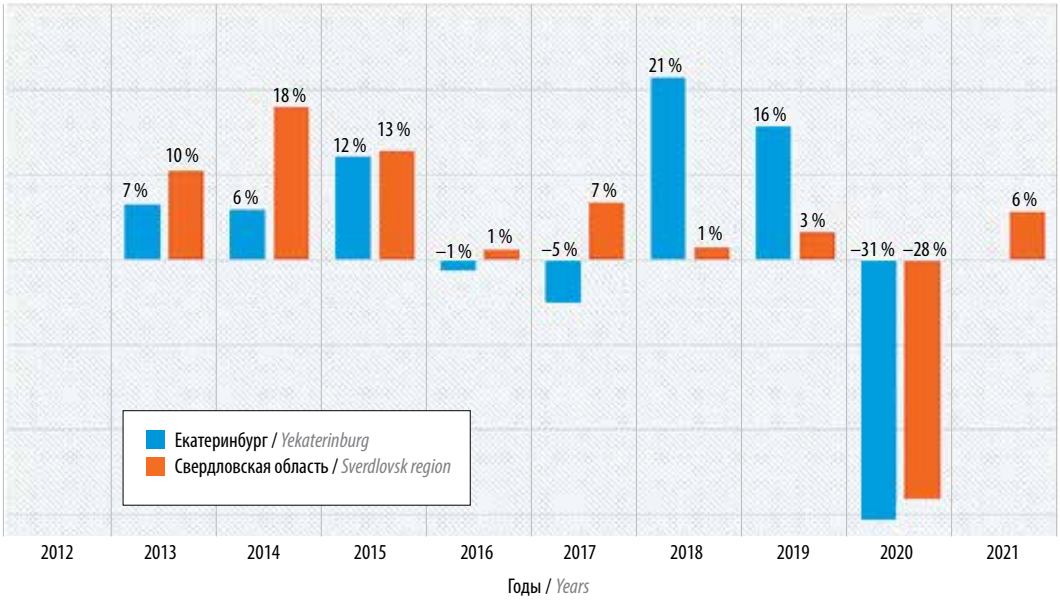

Рис. 4. *Темп прироста общей заболеваемости доброкачественной дисплазией молочной железы женского населения в возрасте 18 лет и старше в Свердловской области в 2013–2021 гг. и г. Екатеринбурге в 2013–2020 гг.*

Fig. 4. *The growth rate of the prevalence of benign breast disease in the female population aged 18 years and older in the Sverdlovsk region in 2013–2021 and Yekaterinburg in 2013–2020*

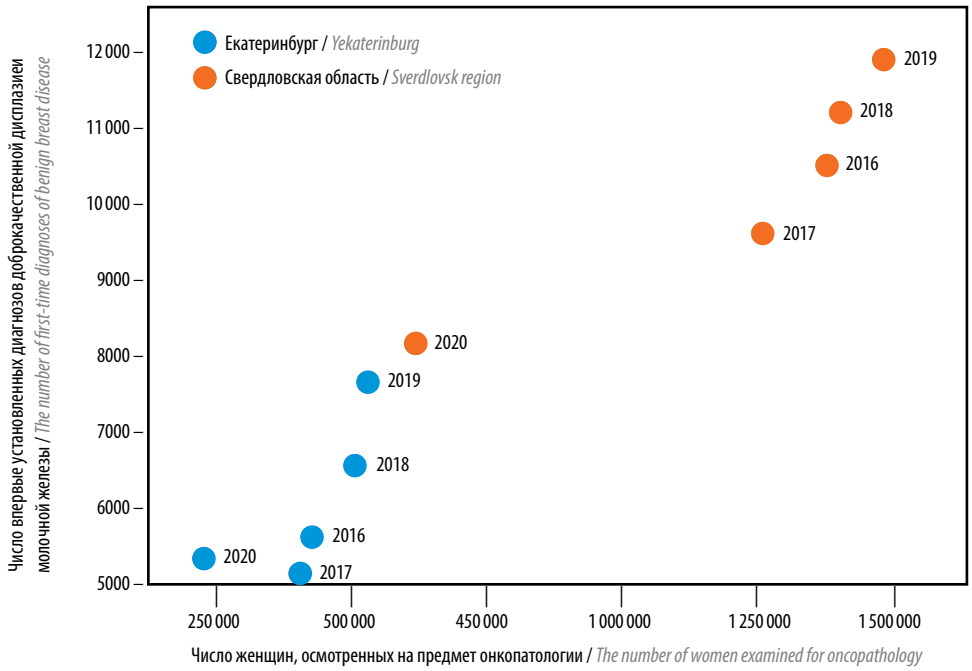

Рис. 5. *Результаты корреляционного анализа числа впервые установленных диагнозов доброкачественной дисплазии молочной железы и числа осмотренных на предмет онкопатологии женщин в возрасте 18 лет и старше в Свердловской области и г. Екатеринбурге в 2016–2020 гг.*

Fig. 5. *The results of the correlation analysis of the number of first-time diagnoses of benign breast disease and the number of women examined for oncopathology at the age of 18 years and older in the Sverdlovsk region and Yekaterinburg in 2016–2020*

помощи осуществлялись в соответствии со 2-й редакцией Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», которая регламентировала развертывание медицинской помощи женщинам с доброкачественными заболеваниями молочной железы в женских консультациях. Были предусмотрены специализированный прием врача акушера-гинеколога по раннему выявлению заболеваний молочных желез, перечень методов и кратность инструментального обследования, профессиональные требования к врачу данного приема. Маммографический скрининг стал обязательным при проведении диспансеризации взрослого населения. С 2018 г. врачи акушеры-гинекологи руководствовались клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации, которые явились методологической основой для наблюдения пациентов с ДДМЖ. Перечисленные документы нашли отражение в организации медицинской помощи при доброкачественных заболеваниях молочной железы в г. Екатеринбурге, где была создана двухуровневая система на амбулаторном этапе. Первую группу (уровень) составили кабинеты по раннему выявлению заболеваний молочной железы в женских консультациях районов города. Вторая группа (уровень) включала 2 специализированных центра на базе многопрофильных консультативных поликлиник. Взаимодействие и преемственность этих этапов обеспечивались утвержденным регламентом маршрутизации и объема медицинской помощи. Следует обратить внимание на роль диспансеризации определенных групп взрослого населения и профилактических осмотров для диагностики заболеваний молочных желез. В 2017–2019 гг. доля случаев впервые установленного диагноза ДДМЖ во время данных мероприятий составила в области 57,4 %, в городе – 77,8 %.

Для обеспечения «второго» экспертного мнения и повышения качества диагностики были организованы референс-центры лучевой и морфологической диагностики на базе ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». Перечисленные направления деятельности поясняют роль доступности и качества медицинской помощи для динамики заболеваемости ДДМЖ.

Важной составляющей для оказания медицинской помощи является последипломная подготовка кадров врачей и среднего медицинского персонала. Ежегодно последипломную подготовку врачей по патологии молочной железы проходили до 25 специалистов учреждений здравоохранения города и области на кафедре онкологии и лучевой диагностики, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В литературе в последнее десятилетие описывается рост доли женщин, заболевших ДДМЖ, с акцентом на ее сочетание с другими заболеваниями репродуктивной системы в различные возрастные периоды.

Отмечено увеличение удельного веса пациентов с ДДМЖ в когорте гинекологических больных. Подчеркивается роль экстрагенитальных заболеваний, в частности ожирения и сахарного диабета, при дисплазии [26–28]. Полагаем, что рост показателей заболеваемости ДДМЖ в Свердловской области и г. Екатеринбурге в 2013–2019 гг. определялся различными факторами, в том числе повышением доступности и качества оказания медицинской помощи, прежде всего в мегаполисе. В этом аспекте полученные нами результаты соответствуют тенденции более высокого уровня заболеваемости неинфекционными болезнями в крупных городах других субъектов Российской Федерации [29, 30]. Кроме того, заслуживает внимания корреляционная зависимость между числом впервые установленных диагнозов ДДМЖ и числом целевых осмотров женщин на онкопатологию, включая уменьшение данных показателей в период пандемии НКВИ в 2020–2021 гг., что не отражает истинного представления о распространенности заболевания в популяции, а подчеркивает значение доступности плановой медицинской помощи, эффективность профилактических осмотров, диспансеризации определенных групп взрослого населения для своевременной диагностики неинфекционных заболеваний.

Стремительное распространение высококонтагиозной инфекции, ограничительные мероприятия и мобилизация системы здравоохранения для оказания медицинской помощи больным с НКВИ в 2020–2021 гг. сопровождались уменьшением объемов плановой медицинской помощи и уровня заболеваемости. По нашим данным, показатели заболеваемости ДДМЖ резко снизились в 2020 г., когда наблюдалась убыль –31 % в Екатеринбурге и –32 % в Свердловской области по сравнению со средним приростом в допандемийный период.

В то же время следует обратить внимание на соотношение первичной и общей заболеваемости в допандемийный период, которое несколько меньше в области и городе, чем российский показатель [13–24], что, с одной стороны, может отражать эффективность современных лечебно-диагностических технологий, а с другой – подчеркивает роль преемственности на этапах оказания медицинской помощи и последовательной работы по диспансерному наблюдению пациентов с ДДМЖ на основе действующих клинических рекомендаций.

Полученные результаты подтверждают тезис о том, что показатели первичной и общей заболеваемости являются не только характеристикой состояния здоровья населения, но и критерием доступности и качества медицинской помощи.

Выводы

В Свердловской области в 2013–2021 гг. и г. Екатеринбурге в 2013–2020 гг. первичная и общая заболеваемость ДДМЖ в популяции женщин в возрасте 18 лет и старше последовательно увеличивалась и имела максимальное значение в 2019 г. В 2020–2021 гг. наблюдалось резкое уменьшение показателей вследствие стремительного распространения НКВИ и ограничительных мероприятий, направленных на ее сдерживание.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Доброкачественная дисплазия молочной железы: клинические рекомендации. М., 2020. 77 с. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/.
Benign Breast Dysplasia: Clinical Recommendations. Moscow, 2020. 77 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/. (In Russ.)
2. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1008 с.
Gynecology: National Guidelines. Ed. by G.M. Savelyeva, G.T. Sukhoy, V.N. Serov et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 1008 p. (In Russ.)
3. Беспалов В.Г., Травина М.Л. Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (Обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2015;11(4):58–70. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-58-70
Bespalov V.G., Travina M.L. Fibrocystic disease and the risk of breast cancer (Literature review). Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System 2015; 11(4):58–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-58-70
4. Рак молочной железы: клинические рекомендации. М., 2021. 122 с. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/. Breast Cancer: Clinical Recommendations. Moscow, 2021. 122 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/. (In Russ.)
5. Louro J., Román M., Posso M. et al. Differences in breast cancer risk after benign breast disease by type of screening diagnosis. Breast 2020;54:343–8. DOI: 10.1016/j.breast.2020.09.005
6. Родионов В.В., Сметник А.А. Доброкачественные заболевания молочных желез. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение 2018;(1):90–100. DOI: 10.24411/2303-9698-2018-00011
Rodionov V.V., Smetnik A.A. Benign diseases of the mammary glands. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training 2018;(1): 90–100. (In Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-2018-00011
7. Адамян Л.В., Олина А.А., Григорян И.Э., Асатурова А.В. Онкопрофилактика в гинекологии с учетом анализа международного опыта. Проблемы и пути решения. Проблемы репродукции 2021;27(6):70–80. DOI: 10.17116/repro20212706170
Adamyan L.V., Olina A.A., Grigoryan I.E., Asaturova A.V. Oncoprophylaxis in gynecology taking into account the analysis of international experience. Problems and solutions. Problemy reproduktsii = Reproduction Problems 2021;27(6):70–80. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20212706170
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

М., 2020. 688 с. Доступно по: http://publication.pravo.gov.ru/.
Order of the Ministry of Health of Russia dated October 20, 2020 No. 1130n "On approval of the Procedure for providing medical care in the profile "obstetrics and gynecology". Moscow, 2020. 688 p. Available at: http://publication.pravo.gov.ru/. (In Russ.)

9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27 апреля 2021 г. № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации отдельных групп населения». М., 2021. 34 с. Доступно по: http://publication.pravo.gov.ru/.
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 27, 2021 No. 404n "On approval of the Procedure for preventive medical examination and medical examination of certain groups of the population". Moscow, 2021. 34 p. Available at: http://publication.pravo.gov.ru/. (In Russ.)
10. Приказ Федеральной службы государственной статистики от 22 ноября 2010 г. "Об утверждении Практического пособия по статистике здравоохранения". М., 2010. 102 с.
Order of the Federal State Statistics Service dated November 22, 2010 "On the approval of the Practical Manual on Health Statistics". Moscow, 2010. 102 p. (In Russ.)
11. 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.)
12. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I. СПб., 2015. 223 с.
Merabishvili V.M. Oncological Statistics (Traditional Methods, New Information Technologies). Guidelines for Physicians. Part I. Saint Petersburg, 2015. 223 p. (In Russ.)
13. Александрова Г.А., Лебедев Г.С., Огрызко Е.В. и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2012 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2013. 164 с.
Aleksandrova G.A., Lebedev G.S., Ogryzko E.V. et al. Incidence of the adult population of Russia in 2012: statistical materials. Moscow: CNIIOIZ Minzdrava Rossii, 2013.164 p. (In Russ.)
14. Александрова Г.А., Лебедев Г.С., Огрызко Е.В. и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2012 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2013. 164 с.
Aleksandrova G.A., Lebedev G.S., Ogryzko E.V. et al. Total incidence of the adult population of Russia in 2012: statistical materials. M.: CNIIOIZ Minzdrava Rossii, 2013. 164 p. (In Russ.)
15. Александрова Г.А., Лебедев Г.С., Огрызко Е.В. и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2014 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2015. 165 с.
Aleksandrova G.A., Lebedev G.S., Ogryzko E.V. et al. Incidence of the adult population of Russia in 2014: statistical materials. M.: CNIIOIZ Minzdrava Rossii, 2015. 165 p. (In Russ.)
16. Александрова Г.А., Лебедев Г.С., Огрызко Е.В. и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2014 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2015. 164 с.
Alexandrova G.A., Lebedev G.S., Ogryzko E.V. et al. Total incidence of the adult population of Russia in 2014: statistical materials. M.: CNIIOIZ Minzdrava Rossii, 2015. 164 p. (In Russ.)
17. Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Голубев Н.А. и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2016 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2017. 161 с.
Aleksandrova G.A., Polikarpov A.V., Golubev N.A. et al. Incidence of the adult population of Russia in 2016: statistical materials. M.: CNIIOIZ Minzdrava Rossii, 2017. 161 p. (In Russ.)
18. Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Голубев Н.А. и др. Общая заболеваемость взрослого населения в России в 2016 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2017. 160 с.
Aleksandrova G.A., Polikarpov A.V., Golubev N.A. et al. Total incidence of the adult population of Russia in 2016: statistical materials. M.: CNIIOIZ Minzdrava Rossii, 2017. 160 p. (In Russ.)
19. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2018. 160 с.
Polikarpov A.V., Alexandrova G.A., Golubev N.A. et al. Incidence of the adult population of Russia in 2017: statistical materials. M.: CNIIOIZ Minzdrava Rossii, 2018. 160 p. (In Russ.)
20. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2019. 160 с.
Polikarpov A.V., Alexandrova G.A., Golubev N.A. et al. Total incidence of the adult population of Russia in 2017: statistical materials. M.: CNIIOIZ Minzdrava Rossii, 2018. 160 p. (In Russ.)
21. Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2020. 160 с.
Starodubov V.I., Alexandrova G.A., Golubev N.A. et al. Incidence of the adult population of Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials. M.: CNIIOIZ Minzdrava Rossii, 2020. 160 p. (In Russ.)
22. Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2019 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2020. 160 с.
Starodubov V.I., Alexandrova G.A., Golubev N.A. et al. Total incidence General morbidity of the adult population of Russia in 2019: statistical materials. M.: CNIIOIZ Minzdrava Rossii, 2020. 160 p. (In Russ.)
23. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А. и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2021 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. 163 с. DOI: 10.21045/978-5-94116-073-0-2022
Kotova E.G., Kobyakova O.S., Alexandrova G.A. et al. Incidence of the adult population of Russia in 2021 with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials. M.: CNIIOIZ Minzdrava Rossii, 2022. 163p. (In Russ.). DOI: 10.21045/978-5-94116-073-0-2022
24. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А. и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2021 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. 163 с. DOI: 10.21045/978-5-94116-074-7-2022
Kotova E.G., Kobyakova O.S., Alexandrova G.A. et al. Total incidence of the adult population of Russia in 2021 with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials. M.: CNIIOIZ Minzdrava Rossii, 2022. 163 p. (In Russ.). DOI: 10.21045/978-5-94116-074-7-2022
25. 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.)
26. Пушкарев А.В., Галеев М.Г., Пушкарев В.А. и др. Доброкачественные опухоли молочной железы и факторы риска их развития. Уральский медицинский журнал 2022;21(5):128–37. DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-5-128-137
Pushkarev A.V., Galeev M.G., Pushkarev V.A. et al. Benign breast tumors and risk factors for their development. Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal 2022;21(5):128–37. (In Russ.). DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-5-128-137
27. Мусина Е.В., Коган И.Ю. Возможности применения бигуанидов при фиброзно-кистозной болезни у женщин репродуктивного возраста. Журнал акушерства и женских болезней 2019;68(3):35–40. DOI: 10.17816/JOWD68335-40

Musina E.V., Kogan I.Yu. The possibilities of using biguanides in fibrocystic disease in women of reproductive age. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney =Journal of Obstetrics and Women’s Diseases 2019;68(3):35–40. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD68335-40
28. Беришвили А.И., Кедрова А.Г., Греян Т.А., Зайцева О.В. Ожирение и рак молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):40–51. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-40-51
Berishvili A.I., Kedrova A.G., Greyan T.A., Zaitseva O.V. Obesity and breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System 2022;18(3):40–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-40-51
29. Артюхов И.П., Капитонов В.Ф., Сенченко А.Ю., Капитонов Ф.В. Заболеваемость населения в условиях активной диспансеризации. Сибирское медицинское обозрение 2019;(2):110–6. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-110-116
Artyukhov I.P., Kapitonov V.F., Senchenko A.Yu., Kapitonov F.V. Morbidity of the population in conditions of active medical examination. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review 2019;(2):110–6. (In Russ.). DOI: 10.20333/2500136-2019-2-110-116
30. Новикова С.В., Важенин А.В., Тюков Ю.А., Котов А.А. Основные направления выявления злокачественных новообразований ведущих локализаций в сельских муниципальных районах. Уральский медицинский журнал 2022;21(1);35–41. DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-1-35-4
Novikova S.V., Vazhenin A.V., Tyukov Yu.A., Kotov A.A. The main directions of detection of malignant neoplasms of leading localizations in rural municipal areas. Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal 2022;21(1):35–41. (In Russ.). DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-1-35-4

Вклад авторов
О.Ю. Севостьянова: анализ полученных результатов, написание статьи, дизайн исследования;
Т.В. Чумарная: статистическая обработка и анализ результатов исследования, подготовка рисунков, редактирование статьи;
Н.Е. Севостьянова: обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи;
Д.А. Демидов: сбор материала, обработка статистических форм;
А.В. Воронцова: подготовка литературы по теме публикации, редактирование статьи;
Т.А. Обоскалова: анализ статьи.
Authors’ contributions
O.Yu. Sevostyanova: analysis of the results, writing the article, design of the study;
T.V. Chumarnaya: statistical processing and analysis of the results of the study, preparation of pictures, editing the article;
N.E. Sevostyanova: review of publications on the topic of the article, editing of the article;
D.A. Demidov: collection of material, processing of statistical forms;
A.V. Vorontsova: preparing literature on the topic of the article, editing the article;
T.A. Oboskalova: analyzing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
О.Ю. Севостьянова / O.Yu. Sevostyanova: https://orcid.org/0000-0002-0828-0479
Т.В. Чумарная / T.V. Chumarnaya: https://orcid.org/0000-0002-7965-2364
Н.Е. Севостьянова / N.E. Sevostyanova: https://orcid.org/0000-0003-0237-6645
А.В. Воронцова / A.V. Vorontsova: https://orcid.org/0000-0002- 0509-3328
Т.А. Обоскалова / T.A. Oboskalova: https://orcid.org/0000-0003-0711-7869

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Программы развития «Приоритет-2030» ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».
Funding. The research was carried out with the financial support of the Development Program “Priority-2030” of the Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России». Исследование носило ретроспективный характер.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

Статья поступила: 20.02.2023. **Принята к публикации:** 06.04.2023.
Article submitted: 20.02.2023. **Accepted for publication:** 06.04.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-34-46

CC BY 4.0

Оценка границ резекции рака молочной железы при органосохраняющих операциях с использованием мультимодальной оптической когерентной томографии

Д.А. Воронцов[1], Е.В. Губарькова[2], М.А. Сироткина[2], А.А. Советский[3], С.Н. Алексахина[4], Т.Т. Табагуа[4], Е.А. Бусько[4], Е.Н. Имянитов[4], С.С. Кузнецов[1], А.Ю. Воронцов[1], Е.В. Загайнова[2], С.В. Гамаюнов[1], В.Ю. Зайцев[3], П.В. Криворотько[4], Н.Д. Гладкова[2]

[1]ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603126 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;
[2]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603950 Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1;
[3]ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова Российской академии наук»; Россия, 603950 Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46;
[4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Дмитрий Алексеевич Воронцов *dr.vorontsovdmitriy@rambler.ru*

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) уже несколько лет занимает 1-е место по заболеваемости и смертности среди женского населения на территории РФ. Срочное и тщательное интраоперационное исследование чистоты краев резекции является основным условием снижения риска развития местного рецидива при органосохраняющих операциях (ОСО).

Цель исследования – изучение границ опухоли и оценка чистоты краев резекции при ОСО у пациенток с диагнозом РМЖ с использованием мультимодальной оптической когерентной томографии (ММ ОКТ) со сравнительным плановым гистологическим и дополнительным молекулярно-генетическим анализом.

Материалы и методы. Послеоперационные образцы опухолевой и неопухолевой ткани молочной железы, полученные от 115 больных РМЖ $T1–2N0M0G_{2–3}$ стадии IA–IIA, которым была проведена ОСО в объеме радикальной резекции или лампэктомии с гистологическим контролем краев резекции. В работе использован спектральный ММ ОКТ-прибор (ОКТ 1300-Е, ООО «БиоМедТех», Россия), который обеспечивает получение структурных ОКТ-изображений для изучения рассеивающих свойств ткани и выполнение количественной оценки упругих свойств ткани методом компрессионной оптической когерентной эластографии (ОКЭ).

Результаты. Методом ММ ОКТ удалось определить точные границы между опухолевой и неопухолевой тканью молочной железы. Основными признаками опухолевой ткани являлись снижение уровня и глубины проникновения ОКТ-сигнала на структурных ОКТ-изображениях, а также повышение значений жесткости (>200 кПа) на ОКЭ-изображениях с самыми высокими значениями жесткости (>600 кПа) в области скопления опухолевых клеток. Использование компрессионной ОКЭ позволило обнаружить скопления опухолевых клеток в краях резекции на расстоянии 5 мм от видимой границы опухоли. Среди 132 исследуемых краев резекции в 6 случаях методом ОКЭ был зафиксирован положительный край резекции, что впоследствии было подтверждено гистологически. Отрицательные края резекции характеризовались самыми низкими значениями жесткости (<200 кПа) на ОКЭ-изображениях и были подтверждены как гистологическим анализом, так и молекулярно-генетическим анализом краев резекции. Методом ROC-анализа установлено пороговое значение жесткости, равное 159,8 кПа, которое указывает на наличие опухолевой ткани в краях резекции при наличии области высокой жесткости размером >500 мкм. Определена высокая диагностическая точность метода ОКЭ (98,5 %) в различении отрицательного и положительного хирургического края резекции ткани молочной железы.

Выводы. Использование ММ ОКТ с применением ОКЭ позволяет четко дифференцировать различные типы тканей молочной железы при РМЖ (жировая ткань, соединительная ткань, скопление опухолевых клеток). ММ ОКТ может быть использована в качестве дополнительного интраоперационного инструмента визуализации границ опухоли и оценки чистоты краев резекции в реальном времени при ОСО у больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, компрессионная оптическая когерентная эластография, края резекции, органосохраняющая операция

Для цитирования: Воронцов Д.А., Губарькова Е.В., Сироткина М.А. и др. Оценка границ резекции рака молочной железы при органосохраняющих операциях с использованием мультимодальной оптической когерентной томографии. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):34–46. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-34-46

Assessment of resection margins during breast-conserving surgery using multimodal optical coherence tomography

D.A. Vorontsov[1], E.V. Gubarkova[2], M.A. Sirotkina[2], A.A. Sovetskiy[3], S.N. Aleksakhina[4], T.T. Tabagua[4], E.A. Busko[4], E.N. Imyanitov[4], S.S. Kuznetsov[1], A.Yu. Vorontsov[1], E.V. Zagaynova[2], S.V. Gamayunov[1], V.Yu. Zaytsev[3], P.V. Krivorotko[4], N.D. Gladkova[2]

[1]Nizhny Novgorod Regional Oncologic Hospital; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603126, Russia;
[2]Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603950, Russia;
[3]Federal Research Center A.V. Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences; 46 Ulyanova St., Nizhny Novgorod 603950, Russia;
[4]N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Dmitriy Alekseevich Vorontsov *dr.vorontsovdmitriy@rambler.ru*

Background. Breast cancer (BC) has been ranked first in morbidity and mortality among the female population in Russian Federation for several years. Rapid and accurate intraoperative examination of the cleanliness of resection margins is the main condition for breast-conserving surgery (BCS) to reduce the risks of local recurrence.
Aim. To examine the tumor margins and assess the cleanliness of the resection margins in BCS in patients diagnosed with BC using multimodal optical coherence tomography (MM OCT) with comparative planned histological and additional molecular genetic analysis.
Materials and methods. The study was carried out on postoperative samples of tumor and non-tumor breast tissue obtained from 115 patients with BC T1–2N0M0G$_{2-3}$ stage IA–IIA, after BCS in the volume of radical resection or lumpectomy with histological control of the resection margins. A spectral domain MM OCT device (OCT 1300-E, BioMedTech LLC, Russia) was used, which provides structural OCT images to study the backscattering properties of tissue and allows performing a quantitative assessment of the elastic properties of the tissue by compression optical coherence elastography (OCE).
Results. The MM OCT method was able to determine the exact margins between the tumor and non-tumor breast tissue. The main signs of the tumor were a decrease in the level and depth of penetration of the OCT signal in the structural OCT images, as well as an increase in the stiffness values (>200 kPa) in the OCE images with the highest stiffness values (>600 kPa) in the area of tumor cell accumulations. The use of compression OCE made it possible to detect clusters of tumor cells in the margins of resection at a distance of 5 mm from the visible border of the tumor. Among the 132 studied resection margins in 6 cases, the positive resection margin was determined by the OCE method, which was subsequently confirmed histologically. The negative resection margins were characterized by the lowest stiffness values (<200 kPa) in the OCE images and were confirmed by both histological analysis and molecular genetic analysis. ROC-analysis established a threshold stiffness value of 159.8 kPa, which indicates the presence of tumor tissue at the resection margins in the presence of a high stiffness area larger than 500 μm. The high diagnostic accuracy of the OCE method (98.5 %) was determined to distinguish between the negative and positive resection margins during BCS.
Conclusion. The use of MM OCT with OCE modality makes it possible to clearly distinguish different types of breast tissue in BC (adipose tissue, connective tissue, accumulation of tumor cells). MM OCT can be used as an additional intraoperative tool for visualizing tumor cells boundaries and assessing the cleanliness of resection margins in real time during BCS.

Keywords: breast cancer, compression optical coherence elastography, resection margins, breast-conserving surgery

For citation: Vorontsov D.A., Gubarkova E.V., Sirotkina M.A. et al. Assessment of resection margins during breast-conserving surgery using multimodal optical coherence tomography. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):34–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-34-46

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) уже несколько лет занимает 1-е место по заболеваемости и смертности среди женского населения на территории Российской Федерации [1]. Общеизвестно, что залогом успеха в лечении РМЖ является ранняя диагностика, которая предполагает постепенное снижение агрессивности подходов к хирургическому лечению [2]. На ранних стадиях онкологического процесса и в случае успешного системного лечения местно-распространенного

РМЖ все более актуальным становится выполнение органосохраняющих операций (ОСО). При этом чистота границ резекции является важнейшим критерием адекватности выполненной операции [3]. Возрастающие требования пациенток к удовлетворительному эстетическому результату после выполненной ОСО вынуждают хирурга максимально уменьшать количество удаляемых тканей, что часто становится причиной сохранения опухолевых клеток по границам резекции [4]. Существует множество способов оценки чистоты края резекции после ОСО, однако большинство из них имеют свои недостатки и ограничения как по времени выполнения, так и по необходимости наличия соответствующего оборудования и специалистов [5]. В настоящее время развивается применение новых, альтернативных срочному гистологическому исследованию, методов интраоперационной оценки статуса краев резекции [6]. Перспективным методом для решения хирургических задач интраоперационного определения границы РМЖ и оценки чистоты краев резекции в реальном времени с высоким разрешением (10–15 мкм) и без использования дополнительных красителей может стать оптическая когерентная томография (ОКТ), возможности которой расширяются с разработкой новых модальностей. В частности, было предложено [7] перенести в ОКТ принципы эластографии из медицинского ультразвукового исследования (УЗИ). В последние десятилетия показано, что визуализация различий эластичности нормальных и злокачественных тканей радикально повышает диагностическую эффективность УЗИ [8], в связи с чем УЗИ с эластографией стало одним из наиболее перспективных методов диагностики различных заболеваний, особенно РМЖ [9–11].

Ранее был продемонстрирован потенциал высокоразрешающих структурных ОКТ-сканов для интраоперационной классификации различных типов тканей молочной железы, а также показана возможность обнаружения опухолевых клеток *in vivo* в ложе резекции и удаленных образцах [12, 13]. Исследования методом оптической когерентной эластографии (ОКЭ) продемонстрировали более высокий потенциал для визуализации морфологической неоднородности различных подтипов РМЖ и возможность более точного интраоперационного определения границ между опухолевыми и неопухолевыми тканями молочной железы [14, 15].

В настоящее время достигнут консенсус по определению границ резекции для инвазивного РМЖ, когда нет опухолевых клеток в окрашенном крае резецированного образца, а для внутрипротокового рака *in situ* соответствующий край должен превышать 2 мм [16, 17]. При этом контроль краев резекции при выполнении ОСО остается сложной и многогранной проблемой [18]. Требуется развитие и применение новых дополнительных подходов и методов для интраоперационного контроля обеспечения отрицательных краев резекции при ОСО с целью снижения риска возникновения локальных рецидивов и повышения точности морфологического заключения относительно адекватности объема удаленных тканей. Таким дополнительным методом может стать ОКТ с ее новыми модальностями в режиме реального времени, а также дополнительная информация о наличии или отсутствии опухольспецифических генетических нарушений в отрицательных по результатам морфологического анализа образцах.

Целью настоящего **исследования** являлись изучение границ опухоли и оценка чистоты краев резекции при ОСО у пациенток с диагнозом РМЖ с использованием мультимодальной (ММ) ОКТ, обеспечивающей получение структурных и эластографических ОКТ-изображений, в сочетании со сравнительным плановым гистологическим и дополнительным молекулярно-генетическим анализом.

Материалы и методы

Послеоперационные образцы тканей молочной железы пациенток. Послеоперационные образцы опухолевой и неопухолевой ткани молочной железы были получены от 115 пациентов с первичным инфильтрирующим РМЖ T1–2N0M0$G_{2–3}$ стадии IA–IIA после проведенного хирургического лечения в объеме ОСО с лимфаденэктомией или без нее. Диапазон возраста пациентов – 41–78 лет. Пациенты, участвовавшие в исследовании, были обследованы в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи по профилю «онкология», а именно им были выполнены рентгеновская маммография в 2 проекциях, УЗИ молочных желез, диагностические пункции и трепанобиопсии с последующей цитологической и гистологической верификацией диагноза. Исследовательская работа на послеоперационных образцах тканей молочной железы пациентов была поддержана решением этических комитетов ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 28 сентября 2018 г.) и ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (протокол № 12 от 23 декабря 2021 г.). Информированное согласие было получено от всех пациентов, включенных в исследование.

Критерии отбора больных: наличие злокачественного новообразования молочной железы диаметром 20 ± 5 мм, отсутствие признаков местной распространенности опухоли. После хирургического лечения проводилось стандартное гистологическое и иммуногистохимическое исследование полученного материала, а также дополнительная ММ ОКТ и молекулярно-генетическое исследование послеоперационных образцов из центра опухолевого узла и 4 краев резекции, которые прошивались хирургической нитью

с указанием ориентации: «верх», «низ», «медиальный», «латеральный» (рис. 1). После получения структурных ОКТ/ОКЭ-изображений на образце ткани молочной железы гистологической тушью отмечалась область сканирования для точного сопоставления с гистологическими данными. Всего было исследовано 115 образцов первичных опухолей и 132 образца краев резекции от 33 пациентов. Получено >300 ОКТ/ОКЭ-изображений опухоли с переходом в окружающую неопухолевую ткань и >500 ОКТ/ОКЭ-изображений краев резекции.

Мультимодальный ОКТ-прибор и анализ изображений. В работе использован спектральный ММ ОКТ-прибор (ОКТ 1300-Е, ООО «БиоМедТех», Россия), обеспечивающий получение структурных и эластографических ОКТ-изображений в режиме реального времени (рис. 2, *а*). В приборе используется зондирующее излучение с центральной длиной волны 1310 нм, шириной спектра 100 нм и мощностью на объекте 20 мВт. Разрешение по глубине составляет ~15 мкм, поперечное разрешение – ~20 мкм, глубина сканирования в воздухе – ~2 мм, скорость получения спектральных отсчетов на приемной линейке – 20 кГц/с; запись 3D-изображения размером 3,4 × 3,4 × 1,25 мм^3 занимает 26 с [19]. Прибор ММ ОКТ оснащен стерилизуемым торцевым волоконно-оптическим зондом с внешним диаметром объектива 6 мм, который подводится к исследуемой поверхности ткани контактно (рис. 2, *б*). Для точного позиционирования ОКТ-зонда на поверхности ткани было использовано устройство Purelogic R&D PLRA4 (Россия), позволяющее перемещать ОКТ-зонд по осям *x*–*y* с минимальным шагом 10 мкм. В полученном 3D-ОКТ-изображении (256 × 256 В-сканов) для детального анализа использовался центральный В-скан. На структурных ОКТ-изображениях оттенки желтого цвета соответствовали высокому уровню ОКТ-сигнала, а оттенки коричневого – низкому уровню ОКТ-сигнала (рис. 2, *г*).

Методом компрессионной фазово-чувствительной ОКЭ были изучены упругие свойства (жесткость) ткани молочной железы на основе оценки деформаций, создаваемых в ткани прижатием ОКТ-зонда, и построения цветокодированных ОКЭ-изображений с распределением абсолютных значений модуля Юнга в килопаскалях [20, 21]. В основе картирования деформации ткани лежит метод оценки градиента межкадровой вариации фазы сигнала между соседними В-сканами [22]. Для количественной оценки жесткости ткани молочной железы был использован тонкий слаборассеивающий калибровочный силиконовый слой с известной жесткостью (100 кПа), который помещался между исследуемым образцом ткани и ОКТ-зондом. Для количественного сравнительного анализа значений жесткости тканей молочной железы использовали одинаковое (стандартизированное) давление на ткань (4 ± 1 кПа). Это необходимо, так как установлено, что опухолевые ткани характеризуются собственной выраженной упругой нелинейностью, в связи с чем распределение значений жесткости ткани на ОКЭ-изображениях зависит от приложенного к ткани давления [23]. ОКЭ-изображения визуализируют упругие свойства ткани с разрешением ~30–50 мкм в обоих направлениях, что ниже разрешения традиционных структурных ОКТ-изображений. На ОКЭ-изображениях сине-голубой цвет характеризовал зоны с более жесткими тканями (>600 кПа), а красно-оранжевый цвет – зоны с более мягкими тканями (<200 кПа) (рис. 2, *д*).

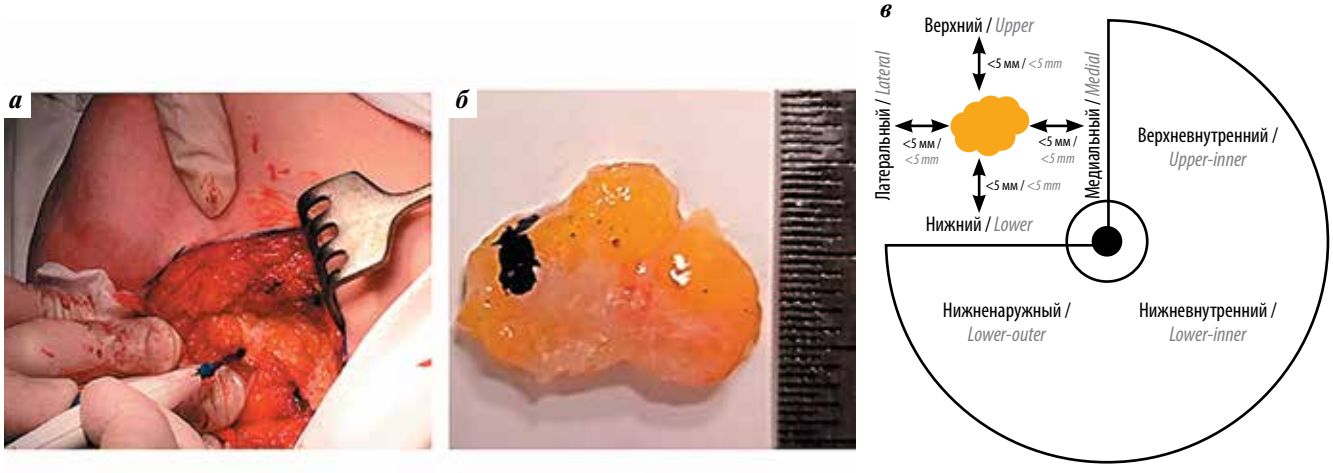

Рис. 1. *Фотографии и схема вырезки зон исследования при органосохраняющих операциях: а – процесс удаления первичной опухоли; б – типичный образец опухолевой ткани после органосохраняющих операций для исследования методом мультимодальной оптической когерентной томографии; в – схема зон исследования: опухолевый узел и 4 маркированных края резекции на примере опухоли в верхненаружном квадранте правой молочной железы*

Fig. 1. *Photos and diagram of the excision of the studied areas during breast-conserving surgery: a – excision of the primary tumor; б – a typical sample after breast-conserving surgery for multimodal optical coherence tomography examination; в – a diagram of the study zones: a tumor node and 4 marked resection margins on the example of a tumor in the upper-outer quadrant of the right breast*

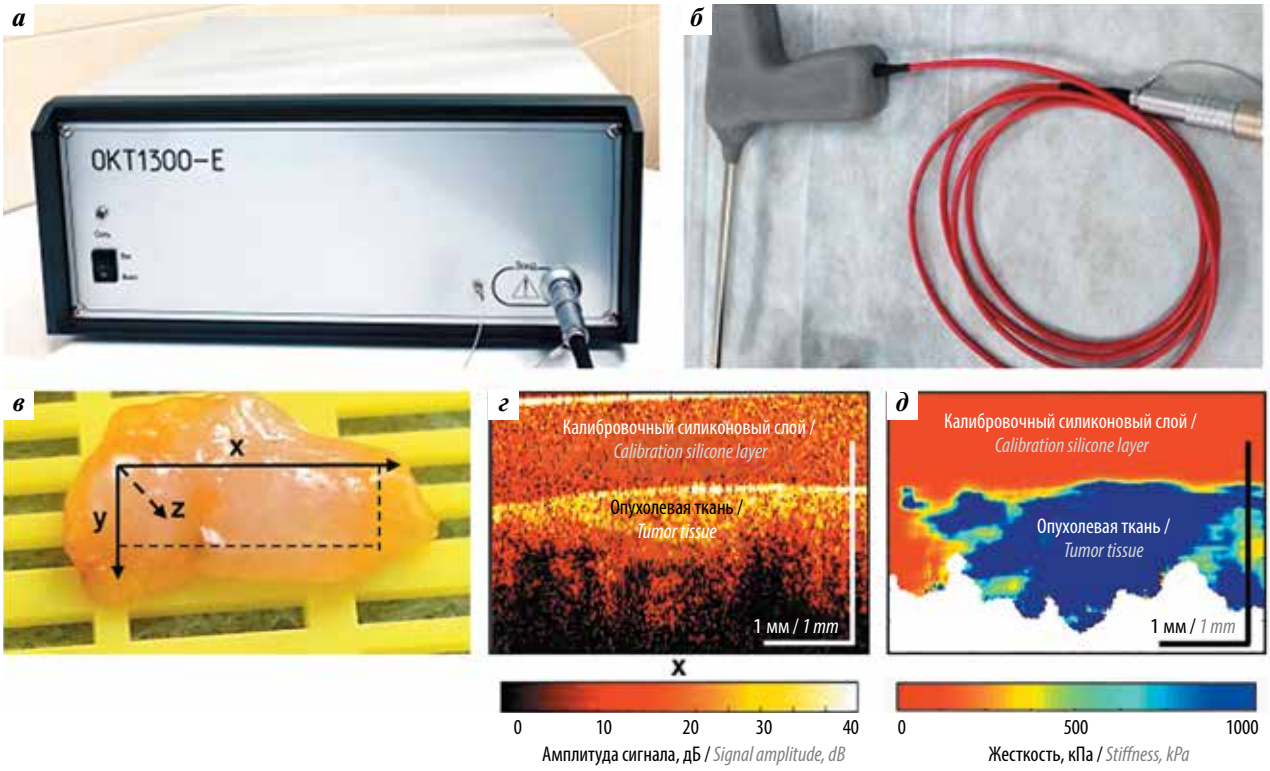

Рис. 2. *Схема исследования и получения структурных ОКТ- и ОКЭ-изображений образцов ткани молочной железы: а – фотография прибора ММ ОКТ (ООО «БиоМедТех»); б – фотография ОКТ-зонда; в – фотография типичного образца вырезанной опухоли и схемы позиционирования ОКТ-зонда при ОКТ-исследовании; г – B-скан структурного ОКТ-изображения опухолевой ткани с силиконовым слаборассеивающим слоем на поверхности; д – ОКЭ-изображение. ОКТ – оптическая когерентная томография; ОКЭ – оптическая когерентная эластография*

Fig. 2. *Scheme of investigation and obtaining structural OCT and OCE images of breast tissue samples: а – a photo of the MM OCT device (BioMedTech LLC); б – a photo of the OCT probe; в – a photo of a typical sample of the excised tumor and the positioning scheme of the OCT probe during the OCT study; г – B-scan of a structural OCT image of tumor tissue with a silicone weakly scattering layer on the surface; д – OCE image. OCT – optical coherence tomography; OCE – optical coherence elastography*

Гистологический и молекулярно-генетический анализ. После ММ ОКТ-сканирования образцы ткани молочной железы фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина в течение 48 ч, затем заливали в парафин. Плоскость, в которой получали серийные гистологические срезы, совпадала с плоскостью получения ОКТ- и ОКЭ-изображений. Проводилась стандартная окраска гематоксилином и эозином. Гистологические препараты оценивали с помощью микроскопа Leica DM2500 (Leica Microsystems, Германия), оснащенного цифровой камерой DFC 245C.

Гистологические изображения, окрашенные гематоксилином и эозином, были классифицированы как инфильтрирующий неспецифический рак, внутрипротоковый рак *in situ* и неопухолевая ткань молочной железы. Края резекции, идентифицированные как инфильтрирующий рак (n = 3) или внутрипротоковый рак *in situ* (n = 3), считались положительными. Края резекции, идентифицированные как жировая ткань с прослойками соединительной ткани (n = 85) или фиброзно-кистозная мастопатия (n = 41) без опухолевых клеток, считались отрицательными.

В качестве контрольного метода оценки чистоты краев резекции был проведен молекулярно-генетический анализ мутаций в генах *TP53* и *PIK3CA* первичных опухолей и соответствующих морфологически чистых краев резекции. Выделение тотальной ДНК из парафиновых срезов проводили с использованием протеиназы К и фенол-хлороформной экстракции. Анализ кодирующей последовательности генов *TP53* и *PIK3CA* выполняли методом таргетного высокопроизводительного секвенирования на платформе MGI (DNBSEQ-G50).

Статистический анализ. Переменной для статистического межгруппового сравнения была средняя жесткость (модуль Юнга, кПа), рассчитанная по ОКЭ-изображениям. Для количественного сравнительного анализа неопухолевых и опухолевых тканей молочной железы все результаты представлены в виде среднего значения ± ± стандартное отклонение (M ± SD). U-критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони применялся для выявления значительных различий в числовых данных между исследуемыми группами. Результаты считались статистически значимыми при p <0,05.

При определении чувствительности, специфичности и диагностической точности метода ОКЭ для поиска порогового значения жесткости, надежно отличающего отрицательный и положительный края хирургической резекции ткани молочной железы при ОСО, был применен метод ROC-анализа на обучающем наборе изображений. Диагностический анализ проводился с использованием рассчитанных значений жесткости (модуля Юнга, кПа) на основе ОКЭ-изображений при точном сопоставлении областей интереса с соответствующими гистологическими изображениями. В качестве критерия эффективности метода использовалась площадь под ROC-кривой (area under curve, AUC), показывающая соотношение между верно классифицированными случаями (чувствительность) и ложноположительными случаями (специфичность). Выбор порогового (используемого для диагностического заключения) параметра жесткости является компромиссом между чувствительностью и специфичностью для дифференциации неопухолевой жировой и соединительной ткани от опухолевой ткани (скоплений опухолевых клеток и опухолевой стромы). Используя критерии, установленные на обучающем наборе изображений, независимый эксперт оценил полученные ОКЭ-изображения на исследуемой (тестовой) выборке данных, выявив признаки опухолевой и неопухолевой ткани молочной железы. Изображения с признаками опухолевой ткани были классифицированы как положительные края резекции и указывали на инвазивный РМЖ или рак *in situ*. С каждого поля визуализации было получено 2–3 ОКЭ-изображения, сопоставленные с соответствующим гистологическим срезом края резекции; это позволило оценить диагностическую эффективность метода ОКЭ с использованием всего набора доступных изображений.

Расчеты и графическое отображение выполняли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.4.3 (GraphPad Software, США).

Результаты

Определение границ опухоли методом ММ ОКТ. Методом ММ ОКТ были исследованы послеоперационные образцы опухолевого узла с окружающей неопухолевой тканью, которые продемонстрировали четкие границы перехода опухолевой ткани в неопухолевую ткань молочной железы.

На рис. 3 показан пример визуализации инфильтрирующего неспецифического рака правой молочной

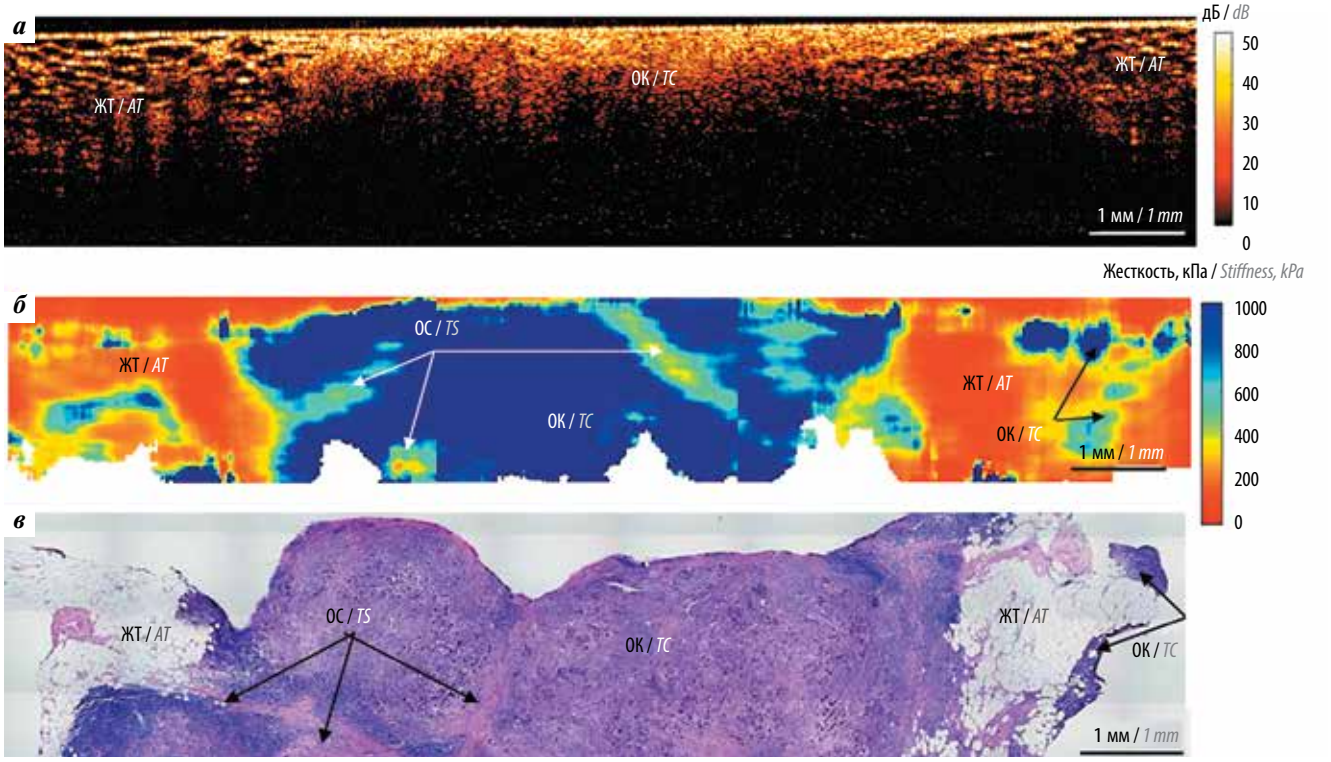

Рис. 3. *Инфильтрирующий неспецифический рак скиррозно-солидного строения правой молочной железы у пациентки 62 лет (grade 3, нелюминальный молекулярный подтип) с переходом в неопухолевую ткань молочной железы. Структурное ОКТ-изображение (а) и ОКЭ-изображение (б) с соответствующим гистологическим изображением (окраска гематоксилином и эозином) (в). ЖТ – жировая ткань; ОС – опухолевая строма; ОК – опухолевые клетки; ОКТ – оптическая когерентная томография; ОКЭ – оптическая когерентная эластография*

Fig. 3. *Infiltrating carcinoma of no special type with a scirrhous-solid structure of the right breast in a 62-year-old patient (grade 3, non-luminal molecular subtype) with transition to non-tumor breast tissue. Structural OCT image (a) and OCE image (б) with the corresponding histological image (hematoxylin and eosin staining) (в). AT – adipose tissue; TS – tumor stroma; TC – tumor cells; OCT – optical coherence tomography; OCE – optical coherent elastography*

железы, имеющего нелюминальный молекулярный статус. Морфологически опухолевый узел характеризовался скиррозно-солидным строением, высокой степенью злокачественности (grade 3) и окружающей неопухолевой тканью, представленной жировой тканью с единичными прослойками соединительной ткани и небольшими скоплениями опухолевых клеток на границе хирургического края резекции (рис. 3, *в*). На структурном ОКТ-изображении опухолевая ткань характеризуется медленно затухающим с глубиной низким уровнем ОКТ-сигнала (обратного рассеяния) в области скоплений опухолевых клеток, а также более быстро затухающим с глубиной и высоким уровнем ОКТ-сигнала в области опухолевой стромы (рис. 3, *а*). Окружающая жировая ткань характеризуется особой «сотовой» структурой с низким уровнем ОКТ-сигнала, что является ранее описанным и общепринятым ОКТ-признаком жировой ткани [14]. На соответствующих ОКЭ-изображениях (рис. 3, *б*) жировая ткань характеризуется преобладанием самых низких значений жесткости (<100 кПа). ОКЭ-изображения инвазивного РМЖ демонстрируют появление участков с резко повышенной жесткостью (>600 кПа) в области большого скопления опухолевых клеток (см. рис. 3, *б*) и менее высокими значениями жесткости (~200 кПа) в области опухолевой стромы.

Следует отметить, что ОКЭ (см. рис. 3, *б*) по сравнению со структурными ОКТ-изображениями (см. рис. 3, *а*) более контрастно визуализирует границу неопухолевой и опухолевой ткани молочной железы. Кроме того, на ОКЭ-изображении четко показаны небольшие области скопления опухолевых клеток на границе перехода опухоли в неопухолевую ткань.

Контроль чистоты краев резекции методом ММ ОКТ. В процессе нашего исследования из 132 исследуемых образцов краев резекции выявлены 6 случаев положительного края резекции и 126 случаев, которые были определены как отрицательные края резекции на расстоянии <5 мм от видимой границы опухоли. Отрицательные края резекции при гистологическом анализе были представлены жировой и соединительной тканями в разном соотношении (рис. 4, *в, е*). На структурных ОКТ-изображениях (рис. 4, *а*) разрастание жировой ткани (липоматоз) в краях резекции характеризуется особой «сотовой» структурой, как уже было показано ранее (см. рис. 3, *а*). В случае склерозирующей фиброзно-кистозной мастопатии визуализируется медленно затухающий с глубиной высокий уровень ОКТ-сигнала (рис. 4, *г*). Соответствующие ОКЭ-изображения (рис. 4, *б, д*) неизмененной соединительной и жировой ткани в обоих случаях характеризуются самыми низкими значениями жесткости (<200 кПа), в случае разрастания жировой ткани значения жесткости самые низкие (<100 кПа). В некоторых случаях отмечались участки с незначительно повышенной жесткостью. Морфологически они соответствовали наличию атипичных расширенных протоков (рис. 4, *е*), поэтому столь малые участки не могут считаться подозрительными

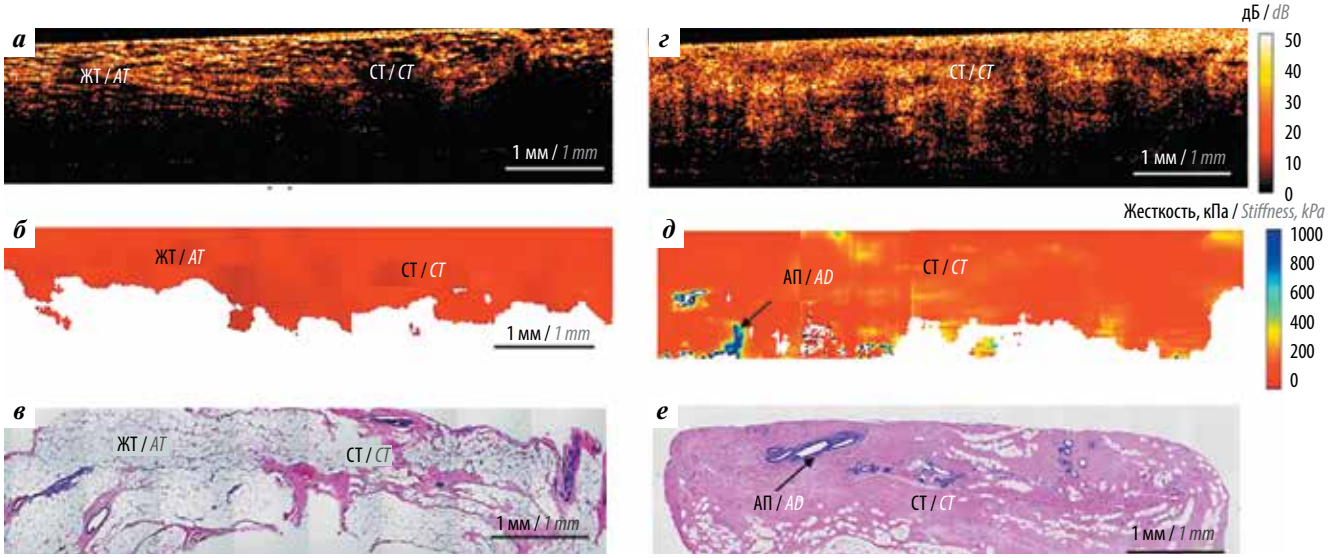

Рис. 4. *Отрицательные края резекции после органосохраняющих операций: а–в – жировая ткань с узкой прослойкой соединительной ткани; г–е – склерозирующая фиброзно-кистозная мастопатия, в полях которой располагаются дольки и протоки с кистозным расширением. Структурные ОКТ-изображения (а, г) и ОКЭ-изображения (б, д) с соответствующими гистологическими изображениями (окраска гематоксилином и эозином) (в, е). ЖТ – жировая ткань; СТ – соединительная ткань; АП – атипичный проток; ОКТ – оптическая когерентная томография; ОКЭ – оптическая когерентная эластография*

Fig. 4. *Negative resection margins after breast-conserving surgery: a–в – adipose tissue with a narrow layer of connective tissue; г–е – fibrocystic mastopathy, in the fields of which there are lobules and ducts with cystic expansion. Structural OCT images (a, г) and OCE images (б, д) with corresponding histological images (hematoxylin and eosin staining) (в, е). AT – adipose tissue; CT – connective tissue; AD – atypical duct; OCT – optical coherence tomography; OCE – optical coherence elastography*

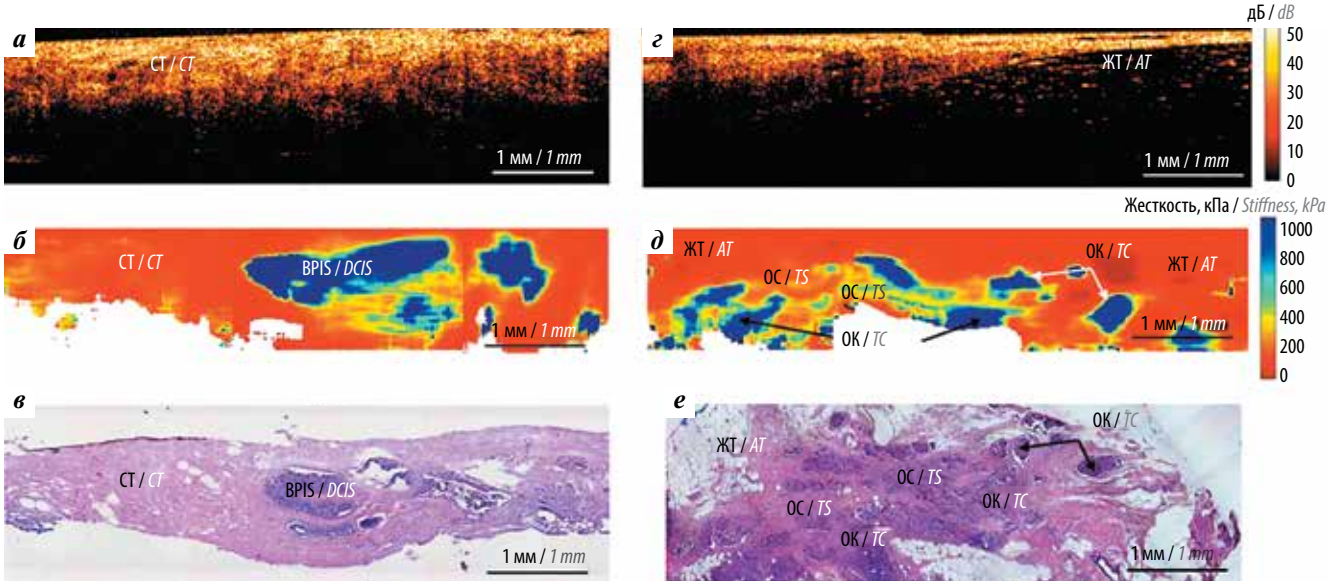

Рис. 5. *Положительные края резекции после органосохраняющих операций: а–в – внутрипротоковый рак in situ; г–е – инфильтративный опухолевый рост. Структурные ОКТ-изображения (а, г) и ОКЭ-изображения (б, д) с соответствующими гистологическими изображениями (окраска гематоксилином и эозином) (в, е). BPIS – внутрипротоковый рак in situ; СТ – соединительная ткань; ЖТ – жировая ткань; ОК – опухолевые клетки; ОС – опухолевая строма; ОКТ – оптическая когерентная томография; ОКЭ – оптическая когерентная эластография*

Fig. 5. *Positive margins of resection after breast-conserving surgery: а–в – ductal cancer in situ; г–е – infiltrative tumor growth. Structural OCT images (а, г) and OCE images (б, д) with corresponding histological images (hematoxylin and eosin staining) (в, е). DCIS – ductal cancer in situ; CT – connective tissue; AT – adipose tissue; TC – tumor cells; TS – tumor stroma; OCT – optical coherence tomography; OCE – optical coherence elastography*

на наличие опухолевых клеток. Проведенное тестирование соматических мутаций в генах *PIK3CA* и *TP53* для образцов первичных опухолей молочной железы пациенток и соответствующих им образцов морфологически отрицательных краев резекций позволило повысить точность морфологического заключения относительно адекватности объема удаленных тканей и отсутствия единичных опухолевых клеток в краях резекции. Во всех исследуемых случаях морфологически отрицательные края резекции не содержали единичных мутантных фрагментов, что коррелировало с результатами исследования методом ОКТ и ОКЭ, где также не было выявлено опухолевых клеток.

Использование метода ОКЭ позволило выявить положительные края резекции с наличием внутрипротокового рака *in situ* (рис. 5, *а–в*) и с инфильтративным опухолевым ростом (рис. 5, *г – е*) во всех случаях гистологически подтвержденных положительных краев. На структурных ОКТ-изображениях в этом случае визуализировался неоднородный уровень ОКТ-сигнала, а четких признаков наличия скоплений опухолевых клеток в краях резекции не обнаруживалось (см. рис. 5, *а, г*). Это связано со схожим уровнем обратного рассеяния опухолевых клеток и окружающей соединительной ткани. На соответствующих ОКЭ-изображениях (см. рис. 5, *б, д*) были обнаружены участки с четкими границами и высокими значениями жесткости (>600 кПа). Они находились в окружении тканей с низкими значениями жесткости (<200 кПа). Послеоперационное гистологическое исследование данных образцов подтвердило наличие склерозирующей фиброзно-кистозной мастопатии с внутрипротоковым раком *in situ* (см. рис. 5, *в*) в 1-м случае и с наличием инфильтрирующего опухолевого роста во 2-м случае (см. рис. 5, *е*).

Следует отметить, что в исследуемых краях резекции ткани молочной железы на ОКЭ-изображениях (см. рис. 5, *б, д*) четко визуализируются области скопления опухолевых клеток по самым высоким значениям жесткости (>600 кПа). При этом край считался положительным, если имелись признаки скоплений опухолевых клеток размером области >500 мкм в диаметре непосредственно на поверхности или в пределах глубины ОКЭ-изображения (1 мм). Хотя сам ОКЭ-метод позволяет обнаруживать жесткие области существенно меньшего размера (~50–100 мкм), данный размер области интереса позволяет устранить возможное ошибочное принятие за опухоль небольших участков (<500 мкм) жесткой стромы или сдавленных протоков при разрастании соединительной ткани. Данный размер и высокая жесткость были определены опытным путем на основе анализа данных ОКЭ-исследования опухолевых и неопухолевых тканей молочной железы в этом исследовании и в предыдущих [14, 15].

Оценка диагностической эффективности ОКЭ-исследования краев резекции тканей молочной железы. В качестве количественного параметра жесткости ткани в краях резекции была рассчитана наиболее часто

Таблица 1. *Численная оценка значений жесткости для различных типов тканей молочной железы положительных и отрицательных краев резекции*
Table 1. *Numerical evaluation of stiffness values for different types of breast tissue of positive and negative resection margins*

Показатель Paramater	Жировая ткань Adipose tissue	Неопухолевая соединительная ткань Non-tumor connective tissue	Опухолевая строма Tumor stroma	Скопления опухолевых клеток Accumulation of tumor cells
Среднее значение жесткости, кПа Average stiffness, kPa	52,3 ± 18,7	120,4 ± 28,1	173,1 ± 12,8	314,9 ± 73,9
Количество образцов Number of samples	85	41	4	6
Количество ОКЭ-изображений Number of OCE images	170	123	12	18

Примечание. *ОКЭ – оптическая когерентная эластография.*
Note. *OCE – optical coherence elastography.*

используемая эластографическая характеристика средней жесткости (E_{mean}) для различных типов тканей молочной железы. Для каждого исследуемого образца E_{mean} соответствует среднему модулю Юнга (в кПа) по выбранной области интереса (размером 500 × 250 мкм). В результате было показано, что E_{mean} демонстрирует высокое статистически значимое отличие (p <0,05) между E_{mean} для скоплений опухолевых клеток (314,9 ± ± 73,9 кПа) и опухолевой стромы (173,1 ± 12,8 кПа) от всех неопухолевых (жировой и соединительной) тканей молочной железы, для которых E_{mean} составляет <160 кПа (табл. 1).

По общей ROC-кривой для обнаружения опухолевой ткани (скоплений опухолевых клеток или опухолевой стромы) молочной железы при численной оценке 291 ОКЭ-изображения отрицательного и положительного хирургических краев резекции (обучающая выборка) было установлено пороговое значение жесткости, равное 159,8 кПа. Установленное пороговое значение жесткости позволяет достичь оптимального соотношения чувствительности и специфичности диагностического теста – 94,1 и 94,4 % соответственно (рис. 6). Площадь под ROC-кривой (AUC) при этом составила 0,98. В результате области ткани молочной железы, значения жесткости которых составляли <159,8 кПа, относили к неопухолевым тканям молочной железы, а ткани со значениями жесткости, равными и бóльшими, чем 159,8 кПа, – к опухолевым тканям молочной железы (скопления опухолевых клеток и опухолевой стромы).

Оценка эффективности ОКЭ-исследования на основе установленного показателя жесткости для дифференциальной диагностики положительного и отрицательного краев резекции ткани молочной железы при РМЖ представлена в табл. 2. ОКЭ-изображения с соответствующими гистологическими заключениями от 16 пациентов были использованы для оценки диагностической эффективности метода на тестовой выборке. Она включала 205 ОКЭ-изображений от 64 образцов

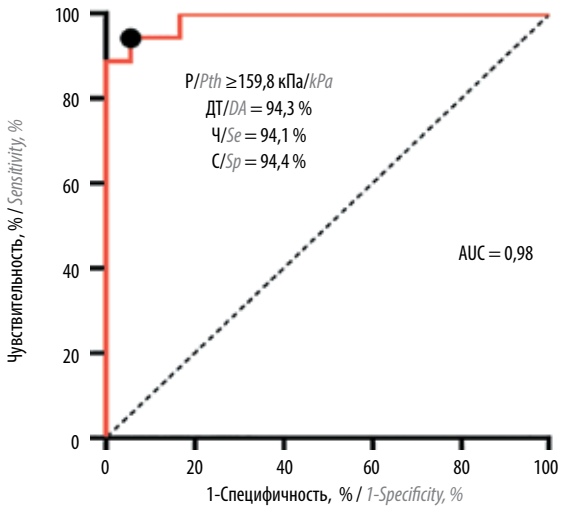

Рис. 6. *Характеристическая (ROC) кривая для обнаружения опухолевой ткани (скопления опухолевых клеток и опухолевой стромы) в краях резекции молочной железы при численной оценке средних значений жесткости на основе ОКЭ-изображений. Точка на кривой представляет возможный вариант выбора порогового значения жесткости, при котором чувствительность и специфичность максимальны. AUC – площадь под кривой; ОКЭ – оптическая когерентная эластография*

Fig. 6. *Characteristic (ROC) curve for detecting tumor tissue (tumor cell clusters and tumor stroma) at breast resection margins based on numerically evaluating mean stiffness values on the OCE images. The point on the curve represent possible choice of the threshold stiffness value at which sensitivity and specificity are maximized. AUC – area under the curve; OCE – optical coherence elastography*

краев резекции, по 2–4 ОКЭ-изображения на образец. В тестовой выборке края резекции образцов ткани молочной железы были классифицированы как положительные или отрицательные с использованием критериев, установленных по обучающей выборке. Край считался положительным, если имелись признаки опухолевых клеток размером >500 мкм (выбор такого размера был пояснен выше) и жесткостью >159,8 кПа. При этом 20 ОКЭ-изображений были идентифицированы как

Таблица 2. *Диагностическая эффективность оптической когерентной эластографии для дифференциальной диагностики положительного и отрицательного краев резекции при раке молочной железы*
Table 2. *Diagnostic efficiency of optical coherence elastography for the differential diagnosis of positive and negative resection margins in breast cancer*

Показатель Paramater	Гистологическое заключение (положительный край резекции) Histological conclusion (positive resection margin)	Гистологическое заключение (отрицательный край резекции) Histological conclusion (negative resection margin)	Общее количество Total count
ОКЭ (положительный край резекции) OCE (positive resection margin)	17 (истинно положительные результаты) 17 (true positive results)	3 (ложноположительные результаты) 3 (false positive results)	20
ОКЭ (отрицательный край резекции) OCE (negative resection margin)	0 (ложноотрицательные результаты) 0 (false negative results)	185 (истинно отрицательные результаты) 185 (true negative results)	185
Общее количество Total count	17 Чувствительность = 100 % Sensitivity = 100 %	188 Специфичность = 98,4 % Specificity = 98,4 %	205

Примечание. *ОКЭ – оптическая когерентная эластография.*
Note. OCE – optical coherence elastography.

положительные и 185 – как отрицательные. Анализ соответствующих гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, показал 17 истинно положительных, 188 истинно отрицательных, 3 ложноположительных и 0 ложноотрицательных результатов, что демонстрирует чувствительность 100 % и специфичность 98,4 % (см. табл. 2). Общая диагностическая точность ОКЭ составила 98,5 % с положительной прогностической ценностью 85 % и отрицательной прогностической ценностью 100 %.

Обсуждение

Данное исследование демонстрирует возможности и перспективы использования ММ ОКТ для интраоперационного определения границ опухоли и оценки статуса краев резекции при хирургическом лечении РМЖ. Такое исследование не требует специальной подготовки ткани и выполнимо в течение нескольких минут практически в реальном времени и может проводиться интраоперационно. Нельзя утверждать, что ММ ОКТ в настоящее время способна заменить широко распространенные гистологические и цитологические способы исследования опухолевой ткани, однако необходимо признать, что ММ ОКТ обладает высокой значимостью для оценки точных границ опухоли в реальном времени и без использования дополнительных красителей. Исследование также наглядно показало высокую клиническую значимость метода компрессионной ОКЭ со стандартизированным давлением (4 ± 1 кПа) на ткань молочной железы и оценкой абсолютных значений модуля Юнга в килопаскалях. Ранее была показана высокая диагностическая эффективность компрессионного УЗИ с эластографией для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы [10, 11]. Однако по сравнению с компрессионным УЗИ с эластографией, которое является полуколичественным методом оценки жесткости ткани и предоставляет только относительные данные (коэффициент деформации), полученные без контроля давления [24], ОКЭ – более обоснованный метод для интраоперационной оценки чистоты хирургических краев резекции при ОСО. Кроме того, компрессионное УЗИ с эластографией использует перитуморальную ткань в качестве эталонного материала, хотя даже вне опухолей эластичность неопухолевой ткани может заметно изменить ее жесткость (в частности, жесткость нормальной ткани может увеличиваться вблизи опухолей высокой степени злокачественности). Недавно было продемонстрировано применение интраоперационного УЗИ в качестве направляющего инструмента при ОСО для определения положения опухоли и оценки краев опухоли молочной железы [25]. Однако этого метода недостаточно для обнаружения небольших зон скопления клеток, а его разрешения недостаточно для оценки границ резекции опухоли в пределах 1–2 мм.

Пространственное разрешение ОКЭ-изображений, полученных на используемом нами устройстве, составляет примерно 30–50 мкм. В ходе данного исследования было установлено, что в краях резекции на ОКЭ-изображениях надежно обнаруживаются скопления опухолевых клеток размером >250–500 мкм. Исследования краев резекции на наличие скоплений опухолевых клеток методами ОКТ и ОКЭ продемонстрировали соответствие результатам гистологического исследования и выявили «подозрительные» края резекции на расстоянии <5 мм от видимой границы опухоли. Данное расстояние является адекватным согласно представле-

ниям о ширине краев резекции, высказанным разными авторами [26]. При этом ОКЭ-изображения по сравнению со структурными ОКТ-изображениями продемонстрировали более высокую контрастность между различными типами тканей молочной железы и более точное обнаружение скоплений опухолевых клеток в краях резекции. Сложность интерпретации структурных ОКТ-изображений связана с неоднозначностью идентификации отдельных структур по уровню обратного рассеяния и отсутствием количественных критериев оценки уровня ОКТ-сигнала в данной работе. Выделены основные оптические биомаркеры на основе ОКЭ-изображений, свидетельствующие о положительных и отрицательных краях резецируемого участка с опухолью. Установлено, что значения жесткости >159,8 кПа указывают на наличие опухолевой ткани в краях резекции с чувствительностью и специфичностью 94,1 и 94,4 % соответственно; диагностическая точность составляет 94,3 %. Высокая специфичность позволит сократить излишнее удаление доброкачественной ткани, однако она вторична по сравнению с высокой чувствительностью метода при оценке границ. Наши исследования согласуются с более ранними исследованиями B.F. Kennedy и соавт., где для обнаружения положительных краев резекции в образцах ткани молочной железы после ОСО применялась ОКЭ с широким полем (особый тип построения изображений в проекции «вид сверху») [15]. Показаны высокие чувствительность (100 %) и специфичность (97,7 %) метода для обнаружения опухоли в области интереса размером 1000 мкм от края резекции, если участок с высокой жесткостью занимает не менее 75 % этой зоны (т.е. 750 мкм). В нашем исследовании область интереса с высокими значениями жесткости составляла не менее 500 мкм, и она указывала на скопление опухолевых клеток в краях резекции. Определены также высокие чувствительность (100 %) и специфичность (98,4 %) метода ОКЭ для обнаружения положительных краев резекции. Общая диагностическая точность метода ОКЭ составила 98,5 %.

Проведенное дополнительное тестирование соматических мутаций в генах *PIK3CA* и *TP53* для образцов первичных опухолей молочной железы пациенток и соответствующих им образцов краев резекций позволило повысить точность морфологического заключения относительно адекватности объема удаленных тканей и отсутствия единичных опухолевых клеток в краях резекции. Во всех исследуемых случаях морфологически чистые края резекции не содержали единичных мутантных фрагментов, что коррелировало с результатами исследования методом ОКЭ, где также не было выявлено опухолевых клеток.

Следует отметить, что основным ограничением для применения ММ ОКТ при визуализации РМЖ является малая глубина проникновения инфракрасного излучения в ткани (1–2 мм), которая затрудняет просмотр всей толщины опухолевого узла. Для преодоления этого ограничения было предложено интраоперационное исследование образцов краев резекции на расстоянии <2 мм от границы опухоли, а также возможность использования игольчатых ОКТ-зондов на предоперационном этапе [27].

Данные результаты позволяют охарактеризовать ММ ОКТ как многообещающий метод для улучшения интраоперационного контроля чистоты краев резекции при ОСО. ММ ОКТ может применяться как интраоперационно при хирургическом контроле резекции, так и на предоперационном этапе для контроля взятия биоптата в реальном времени. Требуется проведение дальнейших исследований для разработки алгоритма введения данной методики в клиническую практику.

Выводы

Мультимодальная оптическая когерентная томография эффективна как для определения границ опухоли, так и для оценки чистоты краев резекции при ОСО у больных РМЖ. Метод ОКЭ продемонстрировал точное соответствие результатов с данными гистологического исследования. ОКЭ позволяет обнаруживать положительные края резекции на расстоянии <5 мм от видимой границы опухоли молочной железы на основании обнаружения скоплений опухолевых клеток размером >500 мкм с жесткостью >159,8 кПа. Данный метод является перспективным и многообещающим для улучшения интраоперационной оценки статуса краев резекции, позволяет точно оценить адекватность ОСО при РМЖ в режиме реального времени и уменьшить риск развития местного рецидива.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Пожарийский К.М., Куйдабергенова А.Г., Савелов Н.А. и др. Совет экспертов РООМ. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по патологоанатомическому исследованию рака молочной железы. Российское общество онкомаммологов, 2016. С. 1–15.
Pozhariskiy K.M., Kuidabergenova A.G., Savelov N.A. et al. Clinical recommendations of the Russian Society of Oncomammologists on pathoanatomic research of breast cancer. Russian Society of Oncomammologists, 2016. Pp. 1–15. (In Russ.)

3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Николаев К.С. и др. Контроль хирургических краев резекции при органосохраняющем лечении рака молочной железы. Онкохирургия 2014;(1):58–63. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Nikolaev K.S. et al. Control of surgical edges of resection in the organ-preserving treatment of breast cancer. Onkokhirurgiya = Oncosurgery 2014;(1):58–63. (In Russ.)
4. Houssami N., Macaskill P., Marinovich M.L. et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. Eur J Cancer 2010;46:3219–32. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.07.043
5. Esbona K., Li Z., Wilke L.G. Intraoperative imprint cytology and frozen section pathology for margin assessment in breast conservation surgery: a systematic review. Ann Surg Oncology 2012;19(10):3236–45. DOI: 10.1245/s10434-012-2492-2
6. Бондарчук Я.И., Жильцова Е.К., Криворотько П.В. и др. Интраоперационная оценка краев резекции с использованием цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision). Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):43–51. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-43-51
Bondarchuk Ya.I., Zhiltsova E.K., Krivorotko P. V. et al. Intraoperative evaluation of the resection margin with the usage of digital two-point sectorography (Faxitron PathVision). Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):43–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-43-51
7. Schmitt J.M. OCT elastography: imaging microscopic deformation and strain of tissue. Opt Express 1998;3:199. DOI: 10.1364/oe.3.000199
8. Sigrist R.M.S., Liau J., Kaffas A.E. et al. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. Theranostics 2017;7:1303–29. DOI: 10.7150/thno.18650
9. Barr R.G. Breast elastography: How to perform and integrate into a "best-practice" patient treatment algorithm. J Ultrasound Med 2020;39:7–17. DOI: 10.1002/jum.15137
10. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В. Определение порогового значения соноэластографического коэффициента жесткости в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований молочной железы. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2013;(1):112–5.
Busko E.A., Mishchenko A.V., Semiglazov V.V. Determination of the threshold value of the sonoelastographic stiffness coefficient in the differential diagnosis of benign and malignant breast formations. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = Kremlin Medicine. Clinical Bulletin 2013;(1):112–5. (In Russ.)
11. Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Мищенко А.В. и др. Эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования с применением компрессионной эластографии в ранней диагностике образований молочной железы. Лучевая диагностика и терапия 2019;4(10):6–13.
Busko E.A., Semiglazov V.V., Mishenko A.V. et al. The effectiveness of multiparametric ultrasound examination using compression elastography in the early diagnosis of breast formations. Luchevaya diagnostika i terapiya = Radiation diagnostics and therapy 2019;4(10):6–13. (In Russ.)
12. Schmidt H., Connolly C., Jaffer S. et al. Evaluation of surgically excised breast tissue microstructure using wide-field optical coherence tomography. Breast 2020;26(5):917–3. DOI: 10.1111/tbj.13663
13. Zysk A.M., Chen K., Gabrielson E. et al. Intraoperative assessment of final margins with a handheld optical imaging probe during breast-conserving surgery may reduce the reoperation rate: results of a multicenter study. Ann Surg Oncol 2015;22(10):3356–62. DOI: 10.1245/s10434-015-4665-2
14. Gubarkova E.V., Sovetsky A.A., Zaitsev V.Y. et al. OCT-elastography-based optical biopsy for breast cancer delineation and express assessment of morphological/molecular subtypes. Biomed Opt Express 2019;10(5):2244–63. DOI: 10.1364/BOE.10.002244
15. Kennedy K.M., Zilkens R., Allen W.M. et al. Diagnostic accuracy of quantitative micro-elastography for margin assessment in breast-conserving surgery. Cancer Res 2020;80(8):1773–83. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1240
16. Morrow M., Van Zee K.J., Solin L.J. et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma *in situ*. Pract Radiat Oncol 2016;6(5):287–95. DOI: 10.1016/j.prro.2016.06.011
17. Moran M.S., Schnitt S.J., Giuliano A.E. et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014;32(14):1507–15. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.3935
18. Houssami N., Macaskill P., Marinovich M.L. et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with earlystage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. Ann Surg Oncol 2014;21:717–30. DOI: 10.1245/s10434-014-3480-5
19. Gelikonov V.M., Romashov V.N., Shabanov D.V. et al. Cross-polarization optical coherence tomography with active maintenance of the circular polarization of a sounding wave in a common path system. Radiophysics Quantum Electronics 2018;60:897–911. DOI: 10.1007/s11141-018-9856-9
20. Zaitsev V.Y., Matveyev A.L., Matveev L.A. et al. Strain and elasticity imaging in compression optical coherence elastography: The two-decade perspective and recent advances. J Biophotonics 2021;14. DOI: 10.1002/jbio.202000257
21. Zaitsev V.Y., Matveyev A.L., Matveev L.A. et al. Practical obstacles and their mitigation strategies in compressional optical coherence elastography of biological tissues. J Innov Opt Health Sci 2017;10:1742006. DOI: 10.1142/S1793545817420068
22. Matveyev A.L., Matveev L.A., Sovetsky A.A. et al. Vector method for strain estimation in phase-sensitive optical coherence elastography. Laser Phys Lett 2018;15:065603. DOI: 10.1088/1612-202X/aab5e9
23. Gubarkova E.V., Sovetsky A.A., Matveev L.A. et al. Nonlinear elasticity assessment with optical coherence elastography for high-selectivity differentiation of breast cancer tissues. Materials 2022;15:3308. DOI: 10.3390/ma15093308
24. Осипов Л.В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике (обзор). Медицинский алфавит. Диагностическая радиология и онкотерапия 2013;(3–4):5–21.
Osipov L.V. Elastography technologies in ultrasound diagnostics (review). Meditsinskiy alfavit. Diagnosticheskaya radiologiya i onkoterapiya = Medical alphabet. Diagnostic Radiology and Oncotherapy 2013;(3–4):5–21. (In Russ.)
25. Barellini L., Marcasciano M., Lo Torto F. et al. Intraoperative ultrasound and oncoplastic combined approach: an additional tool for the oncoplastic surgeon to obtain tumor-free margins in breast conservative surgery – a 2-year single-center prospective study. Clin Breast Cancer 2020;20(3):e290–e294. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.10.004
26. Зикиряходжаев А.Д., Ермощенкова М.В., Сухотько А.С. и др. Показания и технология определения краев резекции при органосохраняющих операциях по поводу рака молочной железы. Онкология и хирургия 2015;(1):14–24. DOI: 10.17116/onkolog2015454-7
Zikiryakhodzhaev A.D., Ermoshenkova M.V., Suhotko A.S. et al. Indications and technology for determining the edges of resection during organ-preserving operations for breast cancer. Onkologiya i khirurgiya = Oncology and surgery 2015;(1):14–24. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2015454-7
27. Villiger M., Lorenser D., McLaughlin R.A. et al. Deep tissue volume imaging of birefringence through fibre-optic needle probes for the delineation of breast tumour. Sci Rep 2016;6:28771. DOI: 10.1038/srep28771

Вклад авторов
Д.А. Воронцов, Е.В. Губарькова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
Н.Д. Гладкова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование статьи;
А.Ю. Воронцов, Е.В. Загайнова, Е.Н. Имянитов, С.В. Гамаюнов: разработка дизайна исследования;
А.А. Советский, С.Н. Алексахина: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
В.Ю. Зайцев: написание текста рукописи;
С.С. Кузнецов: анализ данных патоморфологического исследования;
Т.Т. Табагуа, Е.А. Бусько, П.В. Криворотько, М.А. Сироткина: обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи.
Authors' contributions
D.A. Vorontsov, E.V. Gubarkova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;
N.D. Gladkova: development of research design, review of publications on the topic of the article, writing and editing the article;
A.Yu. Vorontsov, E.V. Zagaynova, E.N. Imyanitov, S.V. Gamayunov: study design development;
A.A. Sovetskiy, S.N. Aleksakhina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
V.Yu. Zaitsev: writing the article;
S.S. Kuznetsov: analysis of pathomorphological data;
T.T. Tabagua, E.A. Busko, P.V. Krivorotko, M.A. Sirotkina: review of publications on the topic of the article, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
Д.А. Воронцов / D.A. Vorontsov: https://orcid.org/0000-0001-6692-2081
Е.В. Губарькова / E.V. Gubarkova: https://orcid.org/0000-0001-5416-3241
М.А. Сироткина / M.A. Sirotkina: https://orcid.org/0000-0002-4665-8292
А.А. Советский / A.A. Sovetskiy: https://orcid.org/0000-0002-5325-8334
С.Н. Алексахина / S.N. Aleksakhina: https://orcid.org/0000-0002-2149-7728
Т.Т. Табагуа / T.T. Tabagua: https://orcid.org/0000-0003-1471-9473
Е.А. Бусько / E.A. Busko: https://orcid.org/0000-0002-0940-6491
Е.Н. Имянитов / E.N. Imyanitov: https://orcid.org/0000-0003-4529-7891
С.С. Кузнецов / S.S. Kuznetsov: https://orcid.org/0000-0002-8271-3471
А.Ю. Воронцов / A.Yu. Vorontsov: https://orcid.org/0000-0002-3657-5274
Е.В. Загайнова / E.V. Zagaynova: https://orcid.org/0000-0003-2097-0525
С.В. Гамаюнов / S.V. Gamayunov: https://orcid.org/0000-0002-0223-0753
В.Ю. Зайцев / V.Yu. Zaytsev: https://orcid.org/0000-0002-2122-2943
П.В. Криворотько / P.V. Krivorotko: https://orcid.org/0000-0002-4898-9159
Н.Д. Гладкова / N.D. Gladkova: https://orcid.org/0000-0002-8386-7157

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

Финансирование. Мультимодальная оптическая когерентная томография и молекулярно-генетическое исследование тканей молочной железы выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-75-10068). Методы построения и анализа изображений компрессионной оптической когерентной эластографии биологических тканей разработаны при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-12-00295).
Funding. Multimodal optical coherence tomography and molecular genetic study of breast tissues were performed with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 18-75-10068). Methods for constructing and analyzing images of compression optical coherence elastography of biological tissues were developed with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 22-12-00295).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследовательская работа на послеоперационных образцах тканей молочной железы пациентов была поддержана решением этических комитетов ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 28 сентября 2018 г.) и ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (протокол № 12 от 23 декабря 2021 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. Research work on postoperative breast tissue samples from patients was supported by the decision of the ethical committees of the Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 1 dated September 28, 2018) and the Nizhny Novgorod Regional Oncologic Hospital (protocol No. 12 dated December 23, 2021). All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 20.05.2023. **Принята к публикации:** 14.06.2023.
Article submitted: 20.05.2023. **Accepted for publication:** 14.06.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-47-53

CC BY 4.0

Сравнительный анализ частоты осложнений при одно- и двухэтапной реконструкции молочной железы после подкожной/кожесохраняющей мастэктомии имплантом в сочетании с лучевой терапией

Ф.Х. Шидакова, В.А. Соболевский, Р.М. Доколин, М.Б. Курбанова

ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Контакты: Фатима Хыйсаевна Шидакова *shidakova_f@mail.ru*

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) не только глобальная медицинская, но и социальная проблема, связанная с неуклонным ростом и распространением этого заболевания. Так, распространенность РМЖ у женщин в России в 2021 г. составила 21,1 %. Комбинированное или комплексное лечение (операция, лекарственная и лучевая терапия) используется в преимущественном большинстве случаев; в 2021 г. этот показатель составил 64,5 %. В настоящее время несомненно, что лучевая терапия необходима в составе комплексного лечения пациенток с T1–3N1–2 РМЖ, поскольку приводит к повышению показателей выживаемости. Развитие реконструктивно-пластической хирургии позволяет восстановить удаленную молочную железу (МЖ) с использованием имплантов или аутологичных тканей. Реконструкция эндопротезами – основной метод, на его долю приходится до 70 % всех реконструктивных операций МЖ. До недавнего времени наиболее популярным методом являлась двухэтапная реконструкция, особенно в тех случаях, когда планируется проведение лучевой терапии. Однако собственный опыт одноэтапных реконструкций в комбинации с лучевой терапией показал неплохие эстетические результаты с низкой частотой осложнений, что послужило причиной данного исследования.

Цель исследования – изучить и сравнить частоту осложнений при одно- и двухэтапной реконструкции МЖ после подкожной/кожесохраняющей мастэктомии в сочетании с лучевой терапией.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, включившее 92 пациенток с диагнозом РМЖ. Пациентки были разделены на 2 группы: I (исследования) группа включала 50 женщин, которым проводился 1 этап – подкожная/кожесохраняющая мастэктомия с реконструкцией МЖ с использованием импланта, II (контрольная) группа – 42 пациентки, которым была проведена подкожная/кожесохраняющая мастэктомия с реконструкцией МЖ экспандером с последующей заменой экспандера на имплант. После лучевой терапии в группах проводилась сравнительная оценка антропометрических и анамнестических данных, изучение соматического анамнеза, результатов патоморфологического типирования опухоли, лечебной тактики и осложнений.

Результаты и выводы. Подкожная/кожесохраняющая мастэктомия с одномоментной реконструкцией МЖ с помощью импланта не увеличивает частоту возникновения послеоперационных осложнений при комбинации с лучевой терапией, а также не создает ограничений в назначении сопутствующих методов лечения в комплексной терапии пациенток с РМЖ. Указанный способ оперативного лечения может быть использован у пациенток с IIA, IIB и IIIA стадиями опухолевого роста.

Ключевые слова: подкожная/кожесохраняющая мастэктомия, рак молочной железы, одномоментные осложнения

Для цитирования: Шидакова Ф.Х., Соболевский В.А, Доколин Р.М., Курбанова М.Б. Сравнительный анализ частоты осложнений при одно- и двухэтапной реконструкции молочной железы после подкожной/кожесохраняющей мастэктомии имплантом в сочетании с лучевой терапией. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):47–53. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-47-53

Comparative analysis of the frequency of complications in one-stage and two-stage breast reconstruction after subcutaneous/skin-saving mastectomy in combination with radiotherapy

F.Kh. Shidakova, V.A. Sobolevskiy, R.M. Dokolin, M.B. Kurbanova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Contacts: Fatima Khyysaevna Shidakova *shidakova_f@mail.ru*

Background. Breast cancer (BC) is not only a global medical problem, but a social problem associated with its steady growth and spread. Thus, the prevalence of BC in women in Russia in 2021 was 21.1 %. Combined or complex treatment is used in the vast majority of cases (surgery, drug and radiation therapy); in 2021, this percentage was 64.5 %. Currently, there is no doubt that radiation therapy is necessary as part of the complex treatment of patients with T1–3N1–2 BC, as it leads to an increase in survival rates. The development of reconstructive plastic surgery makes it possible to restore the removed breast using implants or autologous tissues. Reconstruction with endoprostheses is the main method, it accounts for up to 70 % of all reconstructive breast surgeries. Until recently, the most popular method was a two-stage reconstruction. Especially in cases where radiation therapy is planned. However, our own experience of one-stage reconstructions in combination with radiation therapy showed good aesthetic results with a low complication rate, which was the reason for this study.

Aim. To study and compare the incidence of complications in one- and two-stage breast reconstruction after subcutaneous/skin-sparing mastectomy in combination with radiation therapy.

Materials and methods. A prospective study of 92 patients diagnosed with BC was carried out. The patients were divided into 2 groups: group I (study) included 50 women, who underwent one stage – subcutaneous/skin-sparing mastectomy with breast reconstruction using an implant, II (control) group included 42 patients, who underwent subcutaneous/skin-preserving mastectomy with breast reconstruction with an expander, followed by replacement of the expander with an implant. After radiation therapy, the groups underwent a comparative assessment of anthropometric and anamnestic data, a study of the somatic anamnesis, the results of pathomorphological typing of the tumor, treatment tactics and complications.

Results and conclusion. Subcutaneous/skin-sparing mastectomy with simultaneous breast reconstruction using an implant does not increase the incidence of postoperative complications when combined with radiation therapy, and also does not limit the appointment of concomitant treatment methods in the complex therapy of women with BC. This method of surgical treatment can be used in patients with IIA, IIB and IIIA stages of tumor growth.

Keywords: subcutaneous/skin-sparing mastectomy, breast cancer, single-stage complications

For citation: Shidakova F.Kh., Sobolevsky V.A., Dokolin R.M., Kurbanova M.B. Comparative analysis of the frequency of complications in one-stage and two-stage breast reconstruction after subcutaneous/skin-saving mastectomy in combination with radiotherapy. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):47–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-47-53

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) имеет тенденцию к росту. Реконструктивные операции при этом заболевании становятся весьма частым явлением [1]. Одномоментная реконструкция молочной железы (МЖ) позволяет женщинам избежать тяжелых психоэмоциональных последствий, сохранить физический и социальный статус и значительно улучшить качество жизни. Лучевая терапия наряду с реконструктивной хирургией – неотъемлемая часть в лечении опухолевого процесса категории T3–4N1–2 [2].

В настоящее время в арсенале врачей-онкологов существует множество хирургических вариантов ведения пациенток: от проведения отсроченной на несколько месяцев реконструкции до одномоментной реконструкции с использованием имплантов, экспандеров или аутотканей [3, 4]. В 1971 г. была опубликована работа, в которой авторы предложили проводить одномоментную реконструкцию МЖ после кожесохраняющей мастэктомии имплантом [5].

От вида реконструктивно-пластического вмешательства зависят возникающие осложнения. В том случае, когда применяются аллопластические реконструктивные вмешательства, среди осложнений отмечаются инфекция ложа эндопротеза, протрузия, капсулярная контрактура, разрыв импланта, ротация, смещение импланта [6].

Лучевая терапия входит в состав комплексного лечения РМЖ при категории T1–4N1–2. Зачастую ее проведение после выполнения реконструкции МЖ сопряжено с множеством осложнений, таких как протрузии, капсулярные контрактуры. Специалисты не теряют надежду найти компромисс в вопросе реконструкции МЖ с установкой имплантов при необходимости проведения курса лучевой терапии [7].

Согласно данным литературы, в ряде исследований не отмечено статистической разницы в частоте встречаемости осложнений в случаях проведения лучевой терапии МЖ после реконструкции экспандером и после реконструкции постоянным имплантом. В 2004 г. P.R. Anderson и соавт. [8] показали косметические результаты и осложнения у пациенток, перенесших модифицированную радикальную мастэктомию с последующей реконструкцией и лучевой терапией. Медиана наблюдения после реконструкции составила 28 мес, частота осложнений в течение 5 лет – 0 и 5 % в I и II группах соответственно ($p = 0,21$).

В работе Ch. Yan и соавт. [9] 52 пациентки получали лучевую терапию после реконструктивно-пластических операций на МЖ. Частота серьезных осложнений (осложнений, требующих экстренной повторной операции/повторной госпитализации) составила 27 % в группе с лучевой терапией до установки тканевого расширителя против 0 % ($p = 0,05$) в группе с лучевой терапией с установкой постоянного импланта, но не было существенных различий в частоте малых (амбулаторных) осложнений. В частности, частота развития капсулярной контрактуры III–IV степени была одинаковой между 2 группами: 27 и 36 % соответственно. Также необходимо учитывать другие факторы, такие как предпочтения пациента, риск рецидива онкологического процесса и косметический эффект. Важно, чтобы хирурги и специалисты лучевой терапии работали вместе для достижения целей каждого пациента.

Цель нашего **исследования** состояла в том, чтобы сравнить эффективность одномоментной одноэтапной реконструкции МЖ после подкожной/кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной двухэтапной реконструкцией МЖ после подкожной/кожесохраняющей мастэктомии, когда первоначально устанавливается экспандер с последующей заменой на имплант.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки были отобраны 92 женщины, проходившие по поводу РМЖ амбулаторное/стационарное лечение на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2019 по 2023 г. В зависимости от выбранного способа хирургического лечения пациентки были разделены на 2 группы: в I группе (исследования), включавшей 50 (54,3 %) женщин, на 1-м этапе проводилась подкожная/кожесохраняющая мастэктомия с реконструкцией МЖ с использованием импланта, во II группе (контрольной), включавшей 42 (45,7 %) пациентки, – подкожная/кожесохраняющая мастэктомия с реконструкцией МЖ экспандером с последующей заменой экспандера на имплант. В группах проводилась сравнительная оценка антропометрических и анамнестических данных, коморбидного фона, результатов патоморфологического типирования опухоли, лечебной тактики и осложнений.

Для анализа данных использовали программу IBM SPSS Statistics 26. Для определения степени реальных и ожидаемых частот параметров в 2 группах пациенток применяли χ^2 Пирсона или тест статистической значимости – точный критерий Фишера в зависимости от минимального предполагаемого числа. В случае наличия у признаков статистически значимых различий применяли оценку шансов с 95 % доверительным интервалом (интервал, который показывает, где находится истинное значение определенного параметра с заданной вероятностью), а также определение меры связи между номинальными признаками. Факторные таблицы (контингентности) с последующим проведением post-hoc-анализа, цель которого – найти новые закономерности, использовали для анализа номинальных признаков в группах.

Результаты

Возраст пациенток в контрольной группе составил 43,08 ± 7,42 года (95 % доверительный интервал 40,97–45,19), в группе исследования – 43,83 ± 7,87 года (95 % доверительный интервал 41,38–46,29). Анализ возрастного аспекта не показал статистически значимых различий ($p = 0,638$).

Индекс массы тела среди пациенток, у которых при реконструкции МЖ использовался экспандер, составил 23,05 кг/м^2 (Q1 = 20,44; Q3 = 25,44), в группе исследования – 22,04 кг/м^2 (Q1 = 20,55; Q3 = 23,23), что также не имело статистически значимых различий ($p = 0,511$).

По числу пациенток с хронической никотиновой интоксикацией и страдающих сахарным диабетом было получено следующее распределение: в группе исследования лишь 1 (2,4 %) пациентка курила и 1 (2,4 %) имела сахарный диабет, в то время как в контрольной группе все пациентки (50 (100 %)) были некурящими и не имели нарушений углеводного обмена. По данному признаку группы также были сопоставимы ($p = 0,457$).

Проведенный анализ локализации, морфологического типа опухоли, результатов гистологического и иммуногистохимического исследования, а также стадийности рака показал статистически значимые различия среди пациенток обеих групп по следующим критериям: частота встречаемости инвазивного протокового рака ($p = 0,001$), частота встречаемости инфильтративного неспецифического рака ($p = 0,008$) и стадия заболевания.

В ходе исследования было выявлено, что инвазивный протоковый рак встречался только в группе женщин, которым не проводилась реконструкция экспандером (данный морфотип имели 8 (19,0 %) пациенток), в то время как инфильтративный неспецифический рак, напротив, чаще встречался в группе пациенток с проведенной реконструкцией экспандером: 15 (30,0 %) пациенток в группе исследования и 3 (7,1 %) – в группе контроля. Наличие инфильтративного неспецифи-

ческого рака увеличивало вероятность применения реконструкции экспандером в 5,57 раза (95 % доверительный интервал 1,49–20,88). Между сопоставляемыми признаками отмечалась связь средней силы (V = 0,287).

Также отмечались статистически значимые различия по частоте встречаемости IIIC стадии рака в обеих группах пациенток (p = 0,026): в контрольной группе данная стадия опухолевого процесса встречалась чаще и была верифицирована у 13 (26,0 %) женщин, в то время как в группе исследования IIIC стадия наблюдалась у 3 (7,1 %) пациенток. Между сопоставляемыми признаками отмечалась связь средней силы (V = 0,248). По остальным морфологическим характеристикам опухоли статистически значимых различий выявлено не было. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Биопсия сторожевого узла статистически значимо чаще (p = 0,002) проводилась в группе исследования: у 23 (54,8 %) пациенток против 11 (22,0 %) в контрольной группе.

По частоте осложнений в 2 группах пациенток статистически значимых различий выявлено не было. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 1. *Морфологические особенности рака молочной железы в контрольной и исследуемой группах пациенток*
Table 1. *Morphological features of breast cancer in the control and study groups of patients*

Показатель Parameter	**Группа контроля (n = 42)** Control group (n = 42)	**Группа исследования (n = 50)** Study group (n = 50)	**p**	**V**	**Отношение шансов; 95 % доверительный интервал** Odds ratio; 95 % confidence interval
Рак правой молочной железы (49,0–53,3 %) Cancer of the right breast (49.0–53.3 %)	21 (50,0)	28 (56,0)	0,566	0,060	1,27; 0,56–2,9
Рак левой молочной железы (48,0–52,2 %) Cancer of the left breast (49.0–53.3 %)	24 (57,1)	24 (48,0)	0,382	0,091	0,69; 0,3–1,58
Синхронный рак (2,0–2,2 %) Synchronous cancer (2.0–2.2 %)	0	2 (4,0)	0,498	0,137	–
Метахронный рак (3,0–3,3 %) Metachronous cancer (3.0–3.3 %)	2 (4,8)	1 (2,0)	0,590	0,077	0,41; 0,04–4,67
Первично-множественная злокачественная опухоль (6,0–6,5 %) Primary multiple malignant tumor (6.0–6.5 %)	2 (4,8)	4 (8,0)	0,684	0,065	1,74; 0,3–10,0
Рак шейки матки (1,0–1,1 %) Cervical cancer (1.0–1.1 %)	1 (2,4)	0	0,457	0,114	–
Базалиома (1,0–1,1 %) Basal cell carcinoma (1.0–1.1 %)	0	1 (2,0)	1,0	0,096	–
Мультицентрическая форма роста (5,0–5,4 %) Multicentric form of growth (5.0–5.4 %)	2 (4,8)	3 (6,0)	1,0	0,027	1,28; 0,2–8,02
Мультифокальная форма роста (1,0–1,1 %) Multifocal form of growth (1.0–1.1 %)	1 (2,4)	0	0,457	0,114	–
BRCA1-ассоциированная опухоль (16,0–17,4 %) *BRCA1*-associated tumor (16.0–17.4 %)	7 (16,7)	9 (18,0)	1,0	0,018	1,1; 0,37–3,25
BRCA2-ассоциированная опухоль (7,0–7,6 %) *BRCA2*-associated tumor (16.0–17.4 %)	4 (9,5)	3 (6,0)	0,698	0,066	0,61; 0,13–2,88
Инвазивный неспецифический рак (44,0–47,8 %) Invasive nonspecific cancer (44.0–47.8 %)	23 (54,8)	21 (42,0)	0,222	0,127	0,6; 0,26–1,37
Инвазивный медуллярный рак (1,0–1,1 %) Invasive medullary carcinoma (1.0–1.1 %)	0	1 (2,0)	1,0	0,096	–
Инвазивный дольковый рак (1,0–1,1 %) Invasive lobular carcinoma (1.0–1.1 %)	1 (2,4)	0	0,457	0,114	–

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Показатель Parameter	Группа контроля (n = 42) Control group (n = 42)	Группа исследования (n = 50) Study group (n = 50)	p	V	Отношение шансов; 95 % доверительный интервал Odds ratio; 95 % confidence interval
Инвазивный микропапиллярный рак (2,0–2,2 %) Invasive micropapillary cancer (2.0–2.2 %)	1 (2,4)	1 (2,0)	1,0	0,013	0,84; 0,05–13,8
Инфильтративный протоковый рак (10,0–10,9 %) Infiltrative ductal carcinoma (10.0–10.9 %)	4 (9,5)	6 (12,0)	0,750	0,040	1,3; 0,34–4,94
Инвазивный тубулярно-криброзный рак (1,0–1,1 %) Invasive tubular cribriform carcinoma (1.0–1.1 %)	0	1 (2,0)	1,0	0,096	–
Тубулярный рак (1,0–1,1 %) Tubular cancer (1.0–1.1 %)	1 (2,4)	0	0,457	0,114	–
Низкодифференцированный рак (1,0–1,1 %) Low-differentiated cancer (1.0–1.1 %)	0	1 (2,0)	1,0	0,096	–
Инфильтративный дольковый рак (5,0–5,4 %) Infiltrative lobular cancer (5.0–5.4 %)	1 (2,4)	4 (8,0)	0,371	0,123	3,57; 0,38–33,2
Люминальный подтип **Luminal subtype**					
A (10,0–15,9 %)	7 (23,3)	3 (9,1)	0,172	0,195	3,04; 0,71–13,07
B (53,0–84,1 %)	23 (76,7)	30 (90,9)			
HER2-подтип **HER2-subtype**					
Отрицательный (20,0–58,8 %) Negative (20.0–58.8 %)	9 (64,3)	11 (55,0)	0,728	0,093	1,47; 0,36–6,0
Положительный (14,0–41,2 %) Positive (14.0–41.2 %)	5 (35,7)	9 (45,0)			
Трижды негативный подтип **Triple negative subtype**					
Трижды негативный фенотип (18,0–19,6 %) Triple negative phenotype (18.0–19.6 %)	8 (19,0)	10 (20,0)	1,0	0,012	1,06; 0,38–2,99
T					
T1 (13,0–14,1 %)	6 (14,3)	7 (14,0)	0,211	0,263	–
T1c (1,0–1,1 %)	0	1 (2,0)			
T1mic (1,0–1,1 %)	1 (2,4)	0			
T2 (58,0–63,0 %)	30 (71,4)	28 (56,0)			
T3 (17,0–18,5 %)	5 (11,9)	12 (24,0)			
T4 (1,0–1,1 %)	0	1 (2,0)			
T4a (1,0–1,1 %)	0	1 (2,0)			
Tmic (1,0–1,1 %)	0	1 (1,1)			

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Группа контроля (n = 42) Control group (n = 42)	Группа исследования (n = 50) Study group (n = 50)	p	V	Отношение шансов; 95 % доверительный интервал Odds ratio; 95 % confidence interval
N					
N0 (9,0–9,8 %)	4 (9,5)	5 (10,0)	0,054	0,307	–
N1 (57,0–62,0 %)	31 (73,8)	26 (52,0)			
N1mic (1,0–1,1 %)	1 (2,4)	0			
N2 (9,0–9,8 %)	3 (7,1)	6 (12,0)			
N3 (13,0–14,1 %)	3 (7,1)	10 (20,0)			
N3a (2,0–2,2 %)	0	2 (4,0)			
N3c (1,0–1,1 %)	0	1 (2,0)			
M					
M0 (92,0–100 %)	42 (100)	50 (100)	–	–	–

Таблица 2. *Частота осложнений в контрольной и исследуемой группах пациенток*
Table 2. *The frequency of complications in the control and study groups of patients*

Показатель Parameter	Группа контроля (n = 42) Control group (n = 42)	Группа исследования (n = 50) Study group (n = 50)	p	V	Отношение шансов; 95 % доверительный интервал Odds ratio; 95 % confidence interval
Капсулярная контрактура (9,0–9,8 %) Capsular contracture (9.0–9.8 %)	3 (6,0)	6 (14,3)	0,183	0,139	1,65; 0,35–7,82
Воспаление ложа импланта (5,0–5,4 %) Inflammation of the implant bed (5.0–5.4 %)	4 (8,0)	1 (2,4)	0,236	0,123	0,28; 0,03–2,61
Протрузия импланта (2,0–1,1 %) Implant protrusion (2.0–1.1 %)	2 (4,0)	0	0,357	0,096	–
Реоперация (12,0–13,0 %) Reoperation (12.0–13.0 %)	7 (14,0)	5 (11,9)	1,0	0,031	0,83; 0,24–2,84

Реоперации проводились в контрольной группе по поводу инфекции ложа импланта (4 случая), протрузии эндопротеза (2 случая). В группе исследования реоперации выполнялись по причине развития капсулярной контрактуры IV степени по Беккеру (5 случаев).

Выводы

Проанализировав полученные данные, мы пришли к выводу, что подкожная/кожесохраняющая мастэктомия с одномоментной реконструкцией МЖ с помощью импланта не увеличивает частоту возникновения послеоперационных осложнений при комбинации с лучевой терапией, а также не создает ограничений в назначении сопутствующих методов лечения в комплексной терапии больных РМЖ.

Указанный способ хирургического лечения допустим к применению у женщин с IIA, IIB и IIIA стадиями опухолевого роста. В случае наличия у пациентки IV стадии РМЖ, отечно-инфильтративной формы, отдаленных метастазов, а также при тяжелой соматической патологии проведение одномоментной реконструкции МЖ мы считаем нецелесообразным.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2018.
The situation of oncological assistance to the population of Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2018. (In Russ.)
2. Зикиряходжаев А.Д., Широких И.М., Аблицова Н.В. и др. Использование биологических и синтетических материалов в реконструктивной хирургии при раке молочной железы (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(1):28–37.
Zikiryakhodzhaev A.D., Shirokikh I.M., Ablitsova N.V. et al. Use of biological and synthetic materials in reconstructive surgery for breast cancer (literature review). Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(1):28–37. (In Russ.)
3. Hennequin C., Barillot I., Azria D. et al. Radiotherapy of breast cancer. Cancer Radiother 2016;20:139–46.
4. Исмагилов А.Х., Карасев В.Е. Осложнения раннего послеоперационного периода у пациенток с раком молочной железы после различных вариантов хирургического лечения. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):39–45.
DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-39-45
Ismagilov A.Kh., Karasev V.E. Complications of the early postoperative period in patients with breast cancer after various options for surgical treatment. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(2):39–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-39-45
5. Хакимова Ш.Г., Зикиряходжаев А.Д. Выбор метода реконструкции у больных раком молочной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2021;10(4):53–8.
DOI: 10.17116/onkolog20211004153
Khakimova Sh.G., Zikiryakhodzhaev A.D. The choice of reconstruction method in patients with breast cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertzena = Oncology. Journal named after P.A. Herzen 2021;10(4):53–8. (In Russ.).
DOI: 10.17116/onkolog20211004153
6. Дуадзе И.С., Зикиряходжаев А.Д., Сухотько А.С. и др. Реконструкция молочной железы с использованием лоскута на перфоранте глубокой нижней эпигастральной артерии (DIEP-FLAP). История развития. Исследования и практика в медицине 2021;(3):108–17. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-3-10
Duadze I.S., Zikiryakhodzhaev A.D., Sukhotko A.S. et al. Breast reconstruction using a perforator flap of the deep inferior epigastric artery (DIEP-FLAP). History of development. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research'n Practical Medicine Journal 2021;(3):108–17. (In Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-3-10
7. Хохлова О.В., Пржедецкий Ю.В., Захарова Н.А. и др. Осложнения кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной аллопластикой у больных раком молочной железы. Современные проблемы науки и образования 2015;(5).
Khokhlova O.V., Przhedetskiy Yu.V., Zakharova N.A. et al. Complications of skin-preserving mastectomy with simultaneous alloplasty in patients with breast cancer. Sovremennye problem nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education 2015;(5). (In Russ.).
8. Anderson P.R., Hanlon A.L., Fowble B.L. et al. Low complication rates are achievable after postmastectomy breast reconstruction and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59(4):1080–7.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.12.036
9. Yan Ch., Fischer J.P., Freedman G.M. et al. The timing of breast irradiation in two-stage expander/implant breast reconstruction. Breast 2016;22(3):322–9. DOI: 10.1111/tbj.12572

Вклад авторов
Ф.Х. Шидакова: сбор и обработка данных, составление и редактирование черновика статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, оформление и редактирование окончательного варианта статьи;
В.А. Соболевский: анализ научной работы, проверка критически важного интеллектуального содержания;
Р.М. Доколин: сбор данных, разработка концепции научной работы;
М.Б. Курбанова: сбор и обработка данных.
Authors’ contributions
F.Kh. Shidakova: data collection and processing, drafting and editing the article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, design and editing of the final version of the article;
V.A. Sobolevskiy: analysis of scientific work, verification of valuable intellectual content;
R.M. Dokolin: data collection, development of the concept of scientific work;
M.B. Kurbanova: data collection and processing.

ORCID авторов / ORCID of authors
Ф.Х. Шидакова / F.Kh. Shidakova: https://orcid.org/0009-0004-6278-8435
В.А. Соболевский / V.A. Sobolevskiy: https://orcid.org/0000-0003-3668-0741
Р.М. Доколин / R.M. Dokolin: https://orcid.org/0009-0005-4939-0315
М.Б. Курбанова / M.B. Kurbanova: https://orcid.org/0009-0008-0595-3165

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 одобрен комитетом по биомедицинской этике (протокол № 12-22 межвузовского комитета по этике от 15.12.2022). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee (protocol No. 12-22 of the Interuniversity Ethics Committee dated 15 December, 2022). All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 26.05.2023. **Принята к публикации:** 22.06.2023.
Article submitted: 26.05.2023. **Accepted for publication:** 22.06.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-54-60

CC BY 4.0

Результаты научно-исследовательской работы Российского общества онкомаммологов «Использование искусственного интеллекта для раннего выявления рака молочной железы»

В.И. Павлова[1], Ю.А. Белая[2], А.Ю. Воронцов[3], А.А. Прищепов[1], С.М. Князев[2], А.А. Михайлов[3], А.В. Ковалева[2], Э.Г. Аревшатян[3], Р.М. Палтуев[4], А.В. Чёрная[4], Н.А. Захарова[5]

[1]ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;
[2]БУ ХМАО – Югра «Окружная клиническая больница»; Россия, 628011 Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40;
[3]ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603093 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;
[4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;
[5]Luton and Dunstable University Hospital; Lewsey Road, Luton, LU4 0DZ, United Kingdom

Контакты: Валерия Игоревна Павлова *pavlova.valeria@mail.ru; Юлия Алексеевна Белая juliyabelaya86@gmail.com*

Рак молочной железы (РМЖ) является основной онкологической патологией среди женщин и одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний в России и большинстве стран мира. В странах с маммографическим скринингом отмечается снижение смертности от РМЖ. Внедрение в практику рентгенолога платформ оценки маммографических изображений, основанных на работе искусственного интеллекта, позволяет не только увеличить охват женского населения, снизить затраты на проведение скрининга, но и повысить чувствительность и специфичность маммографии как метода скрининга РМЖ.

В статье приведены результаты исследования по оценке маммографических снимков у женщин, прошедших профилактическое исследование с использованием программы искусственного интеллекта.

В рамках настоящего проекта у 8030 пациенток были проанализированы маммографические снимки с помощью сервиса для просмотра медицинских изображений «Цельс». В исследовании проведена оценка по возрастным группам 40–49 лет, 50–59 лет, 60 лет и старше. Средний возраст пациенток с подозрением на РМЖ составил 54,8 года. РМЖ выявлен у 13 (1,2 %) женщин, при этом наибольшая доля РМЖ была выявлена в группе с маммографической плотностью D.

Ключевые слова: рак молочной железы, маммография, искусственный интеллект

Для цитирования: Павлова В.И., Белая Ю.А., Воронцов А.Ю. и др. Результаты научно-исследовательской работы Российского общества онкомаммологов «Использование искусственного интеллекта для раннего выявления рака молочной железы». Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):54–60. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-54-60

Results of research work Russian society of oncomammologists “The use of artificial intelligence for early detection of breast cancer”

V.I. Pavlova[1], Yu.A. Belaya[2], A.Yu. Vorontsov[3], A.A. Prishchepov[1], S.M. Knyazev[2], A.A. Mikhaylov[3], A.V. Kovaleva[2], E.G. Arevshatyan[3], R.M. Paltuev[4], A.V. Chernaya[4], N.A. Zakharova[5]

[1]Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;
[2] Khanty-Mansiysk Regional Clinical Hospital; 40 Kalinina St., Khanty-Mansiysk 628011, Russia;
[3]Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603093, Russia;
[4]N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;
[5]Luton and Dunstable University Hospital; Lewsey Road, Luton, LU4 0DZ, United Kingdom

Contacts: Valeriya Igorevna Pavlova *pavlova.valeria@mail.ru; Yuliya Alekseevna Belaya juliyabelaya86@gmail.com*

Breast cancer is the most common cancer in women and one of the leading causes of death from cancer in Russia and most countries of the world. In countries with mammographic screening, there is a decrease in mortality from breast cancer. Introduction of mammographic image evaluation platforms into radiologist practice based on the work of artificial intelligence it allows not only to increase the coverage of the female population, but also to reduce the cost of screening, but it also increases the sensitivity and specificity of mammography as a method of breast cancer screening.
The article presents the results of a study on the evaluation of mammographic images in women who have passed a preventive study using an artificial intelligence program.
Within the framework of this project, mammographic images were analyzed using the service for viewing medical images "Celsus" in 8030 patients. The study assessed the age groups of 40–49 years, 50–59 years, 60 years and older. The average age of patients with suspected breast cancer was 54.8 years. Breast cancer was detected in 13 women (1.2 %), while the highest percentage of breast cancer was detected in the group with mammographic density D.

Keywords: breast cancer, mammography, artificial intelligence

For citation: Pavlova V.I., Belaya Yu.A., Vorontsov A.Yu. et al. Results of research work Russian society of oncomammologists "The use of artificial intelligence for early detection of breast cancer". Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):54–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-54-60

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является основной онкологической патологией среди женщин и одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний в России и большинстве стран мира [1, 2]. В странах с маммографическим скринингом отмечается снижение смертности от РМЖ [3]. В России РМЖ среди всех злокачественных новообразований у женского населения занимает 1-е место, и его частота составляет 22,1 %.

Маммография – единственный метод скрининга, доказавший свою эффективность и являющийся стандартом в диагностике РМЖ для женщин старше 40 лет, выполняется в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях [1, 4]. Благодаря этому методу за несколько десятилетий снижение смертности от РМЖ составило до 35 % [5–7]. Кроме того, ранняя диагностика и адекватное лечение РМЖ с учетом биологических особенностей опухоли позволяют сохранить высокий уровень качества жизни пациенток [8]. В настоящее время в Российской Федерации рекомендованный возраст начала маммографического скрининга также составляет 40 лет [9].

Ранняя диагностика РМЖ основана на анализе маммографических изображений с целью выявления патологических изменений. Скрининг РМЖ включает в себя интерпретацию маммографических изображений для выявления подозрительных изменений, при обнаружении которых может потребоваться дообследование [10]. Анализ маммограмм – одна из самых сложных задач во всей лучевой диагностике.

В описании скрининговых маммограмм имеют значение следующие факторы: тип структуры молочной железы, плотный маммографический фон, возраст пациенток, позиционирование, степень компрессии, количество просмотренных снимков в опыте рентгенолога, нагрузка на врача-рентгенолога – все эти факторы могут способствовать пропуску РМЖ [11–13]. У 8–10 % женщин, которые проходят скрининг, встречаются ложноположительные результаты. До 20–25 % очаговой патологии на маммограммах не описаны в заключении рентгенолога [14–16]. Избежать ошибки в ряде случаев помогает «двойное чтение» маммограмм, когда 2 независимых рентгенолога оценивают изображение. В России «двойное чтение» не входит в стандарт выполнения маммографии, также высокая нагрузка врачей-рентгенологов не позволяет в рутинной практике широко использовать «двойное чтение» маммографических изображений [4].

В мире уже введено несколько алгоритмов, которые применяют с целью помощи врачу-рентгенологу в описании маммографических снимков, учитывая активный спрос к применению систем искусственного интеллекта (ИИ) в области медицинской визуализации [17]. Данные, опубликованные S.M. McKinney и соавт. в журнале Nature в 2020 г., показали, что эффективность диагностики РМЖ по маммограммам с применением ИИ была не хуже в сравнении с точностью диагностики РМЖ при двойном просмотре рентгенологами [3]. По результатам этого исследования сделан вывод о том, что ИИ выявляет РМЖ на маммографических снимках, за счет чего отмечается снижение числа ложноположительных результатов при первом чтении маммограмм врачом-рентгенологом: на 1,2 % в Великобритании и на 5,7 % в США, а числа ложноотрицательных результатов – на 2,7 % в Великобритании и на 9,4 % в США. Более чем в 80 % случаев зафиксировано снижение необходимости «двойного чтения», что снижает рабочую нагрузку на врачей-рентгенологов [13]. Внедрение в практику ИИ повышает специфичность и чувствительность маммографических обследований, а также эффективность работы врача-рентгенолога.

Приводим результаты исследования анализа маммографических снимков с использованием программы ИИ «Цельс». Сервис детектирует и выделяет на снимках злокачественные и доброкачественные новообразования, кальцинаты, лимфатические узлы, фиброзно-кистозную мастопатию и присваивает снимку категорию BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System, система описания и обработки данных лучевых исследований молочной железы). Также система автоматически формирует описание снимков [18].

Цель работы – повысить качество программы скрининга и раннего выявления РМЖ с помощью ИИ для улучшения качества онкологической помощи российским женщинам. Задачи проекта: 1) показать роль ИИ для выявления заболеваний молочной железы; 2) сравнить эффективность маммографии с использованием ИИ у женщин в возрасте 40–49 лет против групп 50–59 лет, 60 и более лет; 3) информировать специалистов о возможности внедрения ИИ в план обследования женщин в возрасте 40 лет и старше.

Материалы и методы

В исследование были включены женщины старше 40 лет, которым по программе скрининга была выполнена маммография в 2 проекциях.

В рамках настоящего проекта у 8030 пациенток были проанализированы маммографические снимки с помощью сервиса для анализа медицинских изображений «Цельс». В исследовании участвовало 3 медицинских центра, число снимков в каждом центре составило: ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город» (Тюмень) – 4957; БУ ХМАО – Югра «Окружная клиническая больница» (Ханты-Мансийск) – 1657; ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (Нижний Новгород) – 1492.

Пациентки были распределены по группам согласно возрасту на момент исследования, подробные данные приведены в табл. 1 и на рис. 1.

Статистическая обработка результатов, полученных при выполнении исследования, проводилась в программной среде пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS. Отдельные виды анализа были выполнены совместно с независимым биостатистиком (Центр статистических исследований STAT Research).

Для описания числовых показателей применяли среднее значение и стандартное отклонение в формате «M ± S». На всех графиках для количественных переменных среднее арифметическое обозначено точкой, медиана – горизонтальным отрезком, внутриквартильный размах представлен прямоугольником, минимальные и максимальные значения – вертикальными отрезками.

Сравнение 2 групп по количественным шкалам осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Сравнение 3 и более групп по числовым

Таблица 1. *Распределение пациенток по возрасту*
Table 1. *Patient distribution by age*

Показатель Parameter	Возрастная группа Age group			*p* (df = 2)
	40–49 лет 40–49 years (*n* = 2216)	50–59 лет 50–59 years (*n* = 2463)	60 лет и старше 60 years and older (*n* = 3351)	
Возраст, лет Age, years	44,52 ± 2,89	54,84 ± 2,87	66,64 ± 5,47	<0,0001

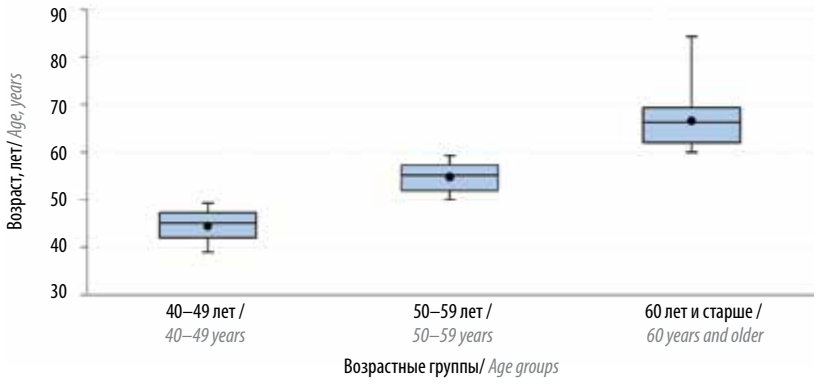

Рис. 1. *Распределение пациенток по возрасту*
Fig. 1. *Patient distribution by age*

шкалам проводили на основе непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Статистическую достоверность различий групп для бинарных и номинальных шкал определяли с использованием критерия χ^2 Пирсона. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05.

Результаты

Рак молочной железы был верифицирован у 13 (0,2 %) пациенток из участвующих в исследовании. Данные результаты соответствовали морфологической верификации диагноза.

При использовании ИИ анализ заключений распределялся по следующей оценочной шкале:

- 0 – подозрение на РМЖ; патология выявлена у 1119 (13,9 %) пациенток;
- 1 – патология не определена – у 4141 (51,6 %) пациенток;
- 2 – определены новообразования без подозрения на онкологию – у 2847 (35,5 %) пациенток.

В табл. 2 приведен анализ распределения случаев в зависимости от выявления патологии молочной железы.

На основании данных табл. 2 можно сделать следующие выводы: категория «РМЖ» при анализе маммограмм врачом-рентгенологом без использования ИИ наблюдается в 0,2 % случаев, также было затрачено время на просмотр всех 8030 случаев.

При анализе маммограмм с использованием ИИ в 51,1 % случаев патология не была выявлена, что подтвердилось оценкой врача-рентгенолога и данными канцер-регистра всех 3 медицинских центров. Таким образом, работа показывает, что при использовании ИИ не было отмечено ложноотрицательных результатов в выявлении РМЖ и примерно в половине случаев нет необходимости привлекать врача-рентгенолога. А в 1119 (13,9 %) случаях ИИ определил признаки онкологического заболевания, что в разы сократило работу врача-рентгенолога для дополнительного анализа маммографических изображений и более эффективного, с точки зрения трудозатрат, выявления РМЖ.

Таким образом, РМЖ с использованием платформы ИИ выявлен у 1,2 % пациенток против 0,2 % без применения ИИ (табл. 3).

Анализ маммограмм с помощью ИИ показывает, что наиболее часто подозрение на РМЖ ИИ выявлял в группе пациенток в возрасте 40–49 лет (17,5 %) (рис. 2).

При сравнении групп пациенток с выявленным РМЖ в группе с использованием ИИ РМЖ выявлялся достоверно чаще ввиду того, что анализ маммограмм

Таблица 2. *Упорядоченный частотный анализ бинарных показателей для категорий «рак молочной железы» и «результат» (число случаев и доли), n = 8030*
Table 2. *Order-frequency analysis of binary variables for the categories "breast cancer" and "result" (number of cases and proportions), n = 8030*

Показатель Parameter	Число случаев, *n* Number of cases, *n*	Доля случаев, % Proportion of cases, %
Оценка маммограмм врачом-рентгенологом **Evaluation of mammograms by a radiologist**		
Рак молочной железы Breast cancer	13	0,2
Оценка маммограмм с применением искусственного интеллекта **Evaluation of mammograms using artificial intelligence**		
Патология не определена – 1 No pathology–1	4141	51,6
Определены новообразования без подозрения на онкологию – 2 Non-cancerous tumor–2	2847	35,5
Подозрение на онкологию, патология – 0 Suspected cancer, pathology–0	1119	13,9

Таблица 3. *Доля выявленных с применением искусственного интеллекта случаев рака молочной железы*
Table 3. *Proportion of breast cancer cases detected using artificial intelligence*

Показатель Parameter	Всего Total	Число случаев, *n* Number of cases, *n*	Доля случаев, % Proportion of cases, %
Рак молочной железы Breast cancer	1119	13	1,2

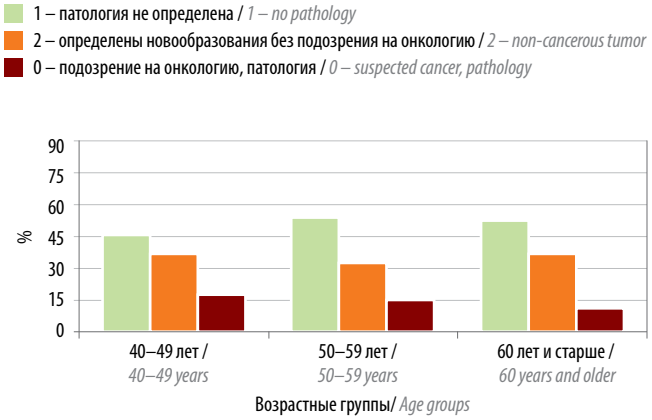

Рис. 2. *Распределение патологии (%) в возрастных группах с использованием искусственного интеллекта*
Fig. 2. *Distribution of pathology (%) in age groups using artificial intelligence*

проводился на меньшей выбранной ИИ группе пациенток с подозрением на РМЖ. Наибольшие статистические различия выявлены в возрастной группе 60 лет и старше. Подробные данные представлены в табл. 4 и на рис. 3–5.

При сравнительном анализе эффективности методик на фоне различной рентгеновской плотности тканей молочной железы в общей группе из 8030 пациенток было выявлено 6077 (75,7 %) пациенток с A-типом плотности тканей молочной железы по классификации Американского колледжа радиологов (ACR), 1115 (13,9 %) с B-типом, 786 (9,8 %) с C-типом и 71 (0,9 %) пациентка с D-типом плотности тканей молочной железы. Согласно ACR рентгеновская плотность тканей молочной железы классифицируется следующим образом: A – полностью жировая, B – жировая с рассеянной фиброгландулярной тканью, C – неоднородно плотная, D – чрезвычайно плотная. В соответствии с международными рекомендациями ACR молочная железа оценивалась как плотная при C- и D-вариантах маммографической картины [19].

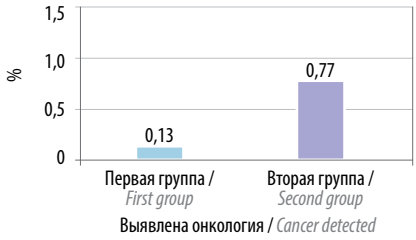

Рис. 3. *Сравнение анализа результатов маммографии с использованием искусственного интеллекта и без него в возрастной группе 40–49 лет*
Fig. 3. *Comparison of mammography findings obtained with and without artificial intelligence in patients aged 40–49 years*

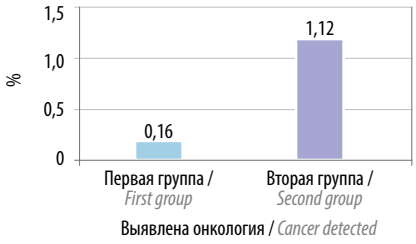

Рис. 4. *Сравнение анализа результатов маммографии с использованием искусственного интеллекта и без него в возрастной группе 50–59 лет*
Fig. 4. *Comparison of mammography findings obtained with and without artificial intelligence in patients aged 50–59 years*

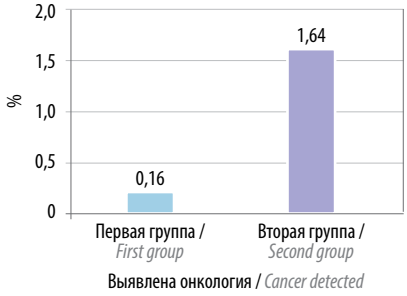

Рис. 5. *Сравнение анализа результатов маммографии с использованием искусственного интеллекта и без него в возрастной группе 60 лет и старше*
Fig. 5. *Comparison of mammography findings obtained with and without artificial intelligence in patients aged 60 years and older*

Таблица 4. *Сравнение групп пациенток с выявленным раком молочной железы в группе с использованием искусственного интеллекта и без него*
Table 4. *Comparison of patient groups with breast cancer detected with and without artificial intelligence*

Возрастная группа Age group	Первая группа – без ИИ First group (no AI)	Вторая группа – с ИИ Second group (with AI)	*p*	С поправкой Йетса With Yates's correction
40–49 лет 40–49 years (*n* = 2216)	3/2216 (0,13 %)	3/387 (0,77 %)	0,0155	0,0647
50–59 лет 50–59 years (*n* = 2463)	4/2463 (0,16 %)	4/357 (1,12 %)	0,0015	0,0081
60 лет и старше 60 years and older (*n* = 3351)	6/3351 (0,18 %)	6/365 (1,64 %)	<0,0001	<0,0001

Примечание. *ИИ – искусственный интеллект.*
Note. *AI – artificial intelligence.*

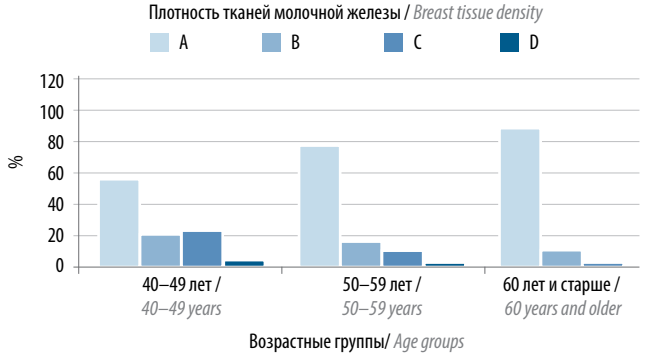

Рис. 6. *Оценка плотности тканей молочной железы в зависимости от возраста пациенток*

Fig. 6. *Assessment of breast tissue density depending on patients' age*

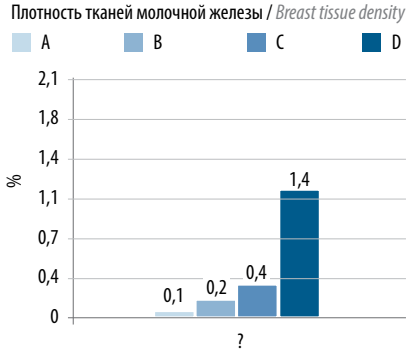

Рис. 7. *Частота выявления рака молочной железы в зависимости от плотности тканей молочной железы*

Fig. 7. *Frequency of breast cancer detection depending on breast tissue density*

При оценке маммографической плотности наибольшую плотность тканей молочной железы ИИ отмечал в группе женщин 40–49 лет, наименьшую – в группе 60+ лет (рис. 6).

В целом плотность тканей молочной железы коррелирует с оценкой выявления патологии (РМЖ) с помощью ИИ. Мы отметили, что наиболее часто ИИ выявлял патологию в группе пациенток с наибольшей плотностью тканей молочной железы (рис. 7).

Выводы

1. Полученные результаты позволяют определить в настоящее время роль ИИ при скрининге РМЖ как помощь врачам-рентгенологам для исключения ошибок (не было выявлено ложноотрицательных заключений при оценке маммограмм ИИ) и снижения времени при анализе маммограмм за счет уменьшения количества снимков, требующих пересмотра врачом.

2. Результаты научно-исследовательской работы убедительно демонстрируют эффективность скрининга у женщин старше 40 лет.

3. Полученные результаты позволяют рекомендовать внедрение ИИ в российскую практическую медицину для увеличения охвата участвующего в скрининге женского населения, а также повышения экономической эффективности скрининговой маммографии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Захарова Н.А., Семиглазов В.Ф., Duffy S.W. Скрининг рака молочной железы: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2011. С. 65, 66.
Zakharova N.A., Semiglazov V.F., Duffy S.W. Breast cancer screening: problems and solutions. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2011. Pp. 65, 66. (In Russ.)
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
Situation with cancer care in Russia in 2021 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.)
3. McKinney S.M., Sieniek M., Godbole V. et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. Nature 2020;577:7788. DOI: 10.1038/s41586-019-1799-6
4. Солодский В.А., Каприн А.Д., Нуднов Н.В. и др. Возможности искусственного интеллекта в оценке риска рака молочной железы на маммографических изображениях (клинические примеры). Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии 2023;(1):25–32.
Solodskiy V.A., Kaprin A.D., Nudnov N.V. et al. Utility of artificial intelligence for assessing the risk of breast cancer on mammographic images (clinical examples). Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Research Center of Radiology 2023;(1):25–32. (In Russ.).
5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы. Практическая онкология 2011;(2):60–5.
Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Breast cancer screening. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2011;(2):60–5. (In Russ.).
6. Хайленко В.А., Комова Д.В. Онкомаммология. М.: МЕДпресс-информ, 2015. С. 20–21.
Khaylenko V.A., Komova D.V. Oncomammology. Mocow: MEDpress-inform, 2015. P. 20–21. (In Russ.).
7. Чиссов В.И., Солодкин В.А., Пак Д.Д. и др. Скрининг рака молочной железы: история и перспективы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2013;(2):46, 47.
Chissov V.I., Solodkin V.A., Pak D.D. et al. Breast cancer screening: history and prospects. Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2013;(2):46, 47. (In Russ.).
8. Семиглазова Т.Ю., Дашян Г.А., Семиглазов В.В. Качество жизни – принципиальный критерий эффективности таргетной терапии метастатического HER2-положительного рака молочной железы. Современная онкология 2015;(1):19–24.
Semiglazova T.Yu., Dashyan G.A., Semiglazov V.V. Quality of life as a fundamental criterion for the efficacy of targeted therapy for

metastatic HER2-positive breast cancer. Sovremennaya onkologiya = Current Oncology 2015;(1):19–24. (In Russ.)
9. Кочергина Н.В., Иванкина О.В., Замогильная Я.А. и др. Первые результаты дистанционного маммографического скрининга рака молочной железы. Российский онкологический журнал 2014;(3):15–8.
Kochergina N.V., Ivankina O.V., Zamogilnaya Ya.A. et al. The first results of remote mammographic screening of breast cancer. Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology 2014;(3):15–8. (In Russ.)
10. Houssami N., Lee C.I., Buist D.S.M. Artificial intelligence for breast cancer screening: Opportunity or hype? Breast 2017;(36):31–3. DOI: 10.1016/j.breast.2017.09.003
11. Ekpo E.U., Alakhras M., Brennan P. Errors in mammography cannot be solved through technology alone. Asian Pac J Cancer Prev 2018;19(2):291–301. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.2.29
12. Lamb L.R., Mohallem Fonseca M., Verma R., Seely J.M. Missed breast cancer: effects of subconscious bias and lesion characteristics. Radiographics 2020;40(4):941–60. DOI: 10.1148/rg.2020190090
13. Seely J.M., Alhassan T. Screening for breast cancer in 2018 – what should we be doing today? Curr Oncol 2018;25(1):115–24. DOI: 10.3747/co.25.3770
14. DeFrank J.T., Rimer B.K., Bowling J.M. et al. Influence of false-positive mammography results on subsequent screening: do physician recommendations buffer negative effects. J Med Screen 2012;19(1):35–41. DOI: 10.1258/jms.2012.01112
15. Houssami N., Hunter K. The epidemiology, radiology and biological characteristics of interval breast cancers in population mammography screening. NPJ Breast Cancer 2017;3(12). DOI: 10.1038/s41523- 017-0014-x
16. Shi W., Nagler R.H., Fowler E.F. et al. Predictors of women’s awareness of the benefits and harms of mammography screening and associations with confusion, ambivalence, and information seeking. Health Commun 2019:1–12. DOI: 10.1080/10410236.2 019.1687129
17. Морозов С.П., Говорухина В.Г., Диденко В.В. и др. Перспективы использования технологий искусственного интеллекта (ИИ) в скрининге рака молочной железы. Вопросы онкологии 2020;66(6):603–8.
Morozov S.P., Govorukhina V.G., Didenko V.V. et al. Prospects of artificial intelligence (AI) technologies in breast cancer screening. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2020;66(6):603–8. (In Russ.)
18. «Цельс». Маммография. Искусственный интеллект для выявления онкологии на ранней стадии. Доступно по: https://celsus.ai/products-mammography/.
“Celsus”. Mammography. Artificial intelligence to detect cancer at an early stage. Available at: https://celsus.ai/products-mammography/. (In Russ.)
19. Чёрная А.В., Ульянова Р.Х., Багненко С.С. и др. Контрастная спектральная двухэнергетическая маммография – инструмент точной диагностики онкопатологии на фоне плотной ткани молочной железы. Медицинская визуализация 2023;27(1):25–34.
Chernaya A.V., Ulyanova R.Kh., Bagnenko S.S. et al. Dual-energy contrast-enhanced spectral mammography: an instrument of accurate cancer diagnosis with dense breast tissue. Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization 2023;27(1):25–34. (In Russ.)

Вклад авторов
Р.М. Палтуев, В.И. Павлова, Ю.А. Белая, А.Ю. Воронцов: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
А.А. Прищепов, С.М. Князев, А.А. Михайлов, А.В. Ковалева, Э.Г. Аревшатян: сбор и анализ данных;
А.В. Чёрная, Н.А. Захарова: сбор и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи.
Authors’ contributions
R.M. Paltuev, V.I. Pavlova, Yu.A. Belaya, A.Yu. Vorontsov: research design development, data collection for analysis, analysis of the data obtained, writing the article;
A.A. Prishchepov, S.M. Knyazev, A.A. Mikhaylov, A.V. Kovaleva, E.G. Arevshatyan: data collection and analysis;
A.V. Chernaya, N.A. Zakharova: data collection and analysis, review of publications on the topic of the article, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
В.И. Павлова / V.I. Pavlova: https://orcid.org/0000-0002-0899-0809
А.А. Прищепов / A.A. Prishchepov: https://orcid.org/0000-0002-5639-7321
Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: https://orcid.org/0000-0002-0871-9453
А.В. Чёрная / A.V. Chernaya: https://orcid.org/0000-0002-7975-3165

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

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

Статья поступила: 21.06.2023. **Принята к публикации:** 18.07.2023.
Article submitted: 21.06.2023. **Accepted for publication:** 18.07.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-61-68

CC BY 4.0

Частота послеоперационных осложнений у пациенток с раком молочной железы в зависимости от подтипа опухоли и вида хирургического лечения

А.Х. Исмагилов[1], В.Е. Карасев[2, 3], Д.М. Вьюшков[3]

[1]Филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Муштари, 11;
[2]ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 644099 Омск, ул. Ленина, 12;
[3]БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1

Контакты: Владимир Евгеньевич Карасев *kobra919@yandex.ru*

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) отличается своей гетерогенностью. Биологический подтип опухоли влияет на выбор тактики лечения, компонентов комплексной терапии. Появление таргетных препаратов позволило расширить показания для проведения реконструктивно-пластических операций у больных РМЖ.

Цель исследования – изучение влияния биологического подтипа опухоли молочной железы на частоту осложнений после одномоментных и отсроченных реконструктивно-пластических операций.

Материалы и методы. Изучено течение послеоперационного периода у 577 пациенток 18–40 лет с диагнозом РМЖ I–IIIA стадии, распределенных на 5 групп в зависимости от биологического подтипа опухоли. У 61,2 % был верифицирован люминальный рак подтипа A, у 6,1 % – люминальный рак подтипа B, у 10,4 % – HER2-положительный (люминальный) ER+PR+, у 7,3 % – HER2-положительный (нелюминальный) ER–PR–, у 15 % – трижды негативный. Всем пациенткам выполнено хирургическое лечение, в том числе с учетом показаний и противопоказаний, в объеме мастэктомии по Маддену – 43,5 %, мастэктомии с одномоментной двухэтапной реконструкцией силиконовыми имплантатами – 34,8 %, мастэктомии с отсроченной двухэтапной реконструкцией силиконовыми имплантатами – 21,7 %.

Результаты. У большинства пациенток ранний послеоперационный период протекал благоприятно, осложнения зафиксированы у 11,8 %: у 11,3 % пациенток I группы, 11,4 % пациенток II группы, 11,7 % пациенток III группы, 14,3 % пациенток IV группы, 12,6 % пациенток V группы. После радикальной мастэктомии осложнения зарегистрированы в 13,5 % случаев, после мастэктомии с одномоментной и отсроченной реконструкцией – в 10,4 %. Показатель эффективности лечения составил 65,2–84,6 %. Поздние послеоперационные осложнения зафиксированы в группе I у 24,1 % пациенток, в группе II – у 22,9 %, в группе III – у 23,3 %, в группе IV – у 26,2 %, в группе V – у 24,1 %. Среди пациенток, которым была выполнена только радикальная мастэктомия, осложнения отмечены у 24,7 %, среди подвергшихся мастэктомии с одномоментной реконструкцией – у 24,9 %, среди подвергшихся мастэктомии с отсроченной реконструкцией – у 21,6 %. Показатель эффективности лечения составил 42,9–59,5 %.

Выводы. В нашем исследовании не выявлено взаимосвязи между частотой ранних и поздних послеоперационных осложнений у пациенток с разными биологическими подтипами опухоли. Основываясь на данных литературы, можно предположить, что не тип опухоли, а индивидуально назначаемая системная терапия влияет на возникновение послеоперационных осложнений, что следует учитывать при планировании реконструктивно-пластических операций.

Ключевые слова: биологический подтип опухоли, послеоперационные осложнения, рак молочной железы, реконструктивно-пластические операции

Для цитирования: Исмагилов А.Х., Карасев В.Е., Вьюшков Д.М. Частота послеоперационных осложнений у пациенток с раком молочной железы в зависимости от подтипа опухоли и вида хирургического лечения. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):61–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-61-68

Incidence of postoperative complications in breast cancer patients depending on their tumor subtype and type of surgery

A.Kh. Ismagilov[1], V.E. Karasev[2, 3], D.M. Vyushkov[3]

[1]*Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan 420012, Russia;*
[2]*Omsk State Medical University; 12 Lenina St., Omsk 644099, Russia;*
[3]*Clinical Oncology Dispensary; 9/1 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia*

Contacts: Vladimir Evgenyevich Karasev *kobra919@yandex.ru*

Background. Breast cancer is distinguished by its heterogeneity. The biological subtype of the tumor influences the choice of treatment tactics, components of complex therapy. The appearance of targeted drugs made it possible to expand the indications of reconstructive plastic surgery in patients with breast cancer.
Aim. To study the influence of the biological subtype of breast tumor on the frequency of complications after simultaneous and delayed reconstructive plastic surgeries.
Materials and methods. The postoperative period of 577 patients 18–40 years with a diagnosis of stage I–IIIA unilateral breast cancer was studied. In 61.2 %, luminal cancer, subtype A, was verified, in 6.1 % – luminal cancer, subtype B, in 10.4 % – HER2-positive (luminal) ER+PR+, in 7.3 % – HER2-positive (non-luminal) ER–PR–, in 15 % – three times negative. All patients underwent surgical treatment, including, taking into account the indications and contraindications, in the volume of Madden mastectomy – 43.5 %, mastectomy with simultaneous two-stage reconstruction with silicone implants – 34.8 %, mastectomy with delayed two-stage reconstruction with silicone implants – 21.7 %.
Results. In most patients, the early postoperative period was favorable, complications were recorded in 11.8 %: in 11.3 % of patients of group I, 11.4 % of group II, 11.7 % of group III, 14.3 % of group IV, 12.6 % of group V. After radical mastectomy, complications were recorded in 13.5 % of cases, after mastectomy with simultaneous and delayed reconstruction – in 10.4 %. The treatment efficacy rate was 65.2–84.6 %. Late postoperative complications were recorded in group I in 24.1 % of patients, in group II – in 22.9 %, in group III – in 23.3 %, in group IV – in 26.2 %, in group V – in 24.1 %. Among patients who underwent only radical mastectomy, complications were noted in 24.7 %, mastectomy with simultaneous reconstruction – in 24.9 %, mastectomy with delayed reconstruction – in 21.6 %. The treatment efficacy rate was 42.9–59.5 %.
Conclusion. Our study did not reveal a relationship between the incidence of early and late postoperative complications in patients with different biological tumor types. Based on the literature, it can be assumed that not the type of tumor, but individually prescribed systemic therapy makes a significant contribution to the development of postoperative complications, which should be taken into account when planning reconstructive plastic surgeries.

Keywords: biological subtype of tumor, postoperative complications, breast cancer, reconstructive plastic surgery

For citation: Ismagilov A.Kh., Karasev V.E., Vyushkov D.M. Incidence of postoperative complications in breast cancer patients depending on their tumor subtype and type of surgery. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):61–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-61-68

Введение

Согласно клиническим рекомендациям по раку молочной железы (РМЖ) от 2021 г. [1], данное заболевание занимает 1-е место по распространенности, составляя 20,9 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин в Российской Федерации. Средний возраст заболевших составляет 61,5 года, однако с каждым годом увеличивается число выявленных случаев у молодых женщин трудоспособного возраста, что приводит к экономическим потерям. За последние 10 лет среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 1,97 %. В 2018 г. кумулятивный риск развития РМЖ составил 5,87 % при продолжительности жизни 74 года. За последние годы показатели заболеваемости РМЖ в мире увеличиваются за счет абсолютного и относительного роста заболеваемости. Абсолютный рост представляет собой истинное увеличение числа вновь выявленных случаев рака и связан с различными социально-экономическими причинами; относительный рост обусловлен улучшением ранней (скрининговой) диагностики патологии [2]. В то же время увеличивается и число пациенток, у которых заболевание диагностировано на I–II стадиях. Так, в 2008 г. этот показатель составил 62,7 %, а в 2018 г. – 71,2 %. Стандартизованный показатель смертности за 10 лет снизился с 17,05 до 14,02. РМЖ также находится на 1-м месте в структуре смертности женского населения, составляя 16,2 % [1].

Современные методы исследования позволяют идентифицировать несколько биологических подтипов РМЖ, которые отличаются особенностями течения и прогноза [2–6]. В 2009 г. была разработана классификация рака, основанная на уровне экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) и уровне пролиферативной активности (Ki-67). На основании данной классификации и международных и отечественных рекомендаций выделяют 5 биологических подтипов РМЖ: люминальный А (высокодифференцированные раки ER+PR+HER2– с Ki-67 <20 %), люминальный В, HER2-отрицательный (низкодифференцированнные раки ER+PR±HER2– с Ki-67 >20 %), люминальный В HER2-положительный (ER+PR±HER2+ с любым уровнем Ki-67), нелюминальный HER2-положительный (ER–PR–HER2+ с любым уровнем Ki-67), трижды негативный (ER–R–HER2– с любым

уровнем Ki-67) [2]. В многочисленных исследованиях показано, что иммуногистохимические характеристики опухоли имеют важное прогностическое значение и влияют на выбор компонентов комплексной терапии рака [2–4]. Наиболее благоприятным является люминальный подтип А, манифестирующий чаще всего в постменопаузальном возрасте и характеризующийся медленным ростом, низким риском рецидивирования и метастазирования [2, 5–8]. Люминальный подтип В за счет высокой пролиферативной активности опухолевых клеток, более низкой экспрессии рецепторов стероидных гормонов и наличия экспрессии HER2 (при HER2+-подтипе) отличается более агрессивным течением, склонностью к диссеминации опухолевого процесса и менее благоприятным прогнозом. HER2-положительные подтипы РМЖ диагностируются в 10–30 % случаев, манифестируют в молодом возрасте, склонны к высокой агрессии и быстрому метастазированию [2, 5, 7]. Трижды негативный подтип рака включает редкие благоприятные варианты опухолей (медуллярный, слизистый, аденокистозный и др.), не экспрессирующие ER, PR и HER2, и неблагоприятный базальноподобный РМЖ [2, 8, 9].

Знание биологического подтипа рака имеет большое значение в выборе компонентов комплексного лечения. Так, для HER2-отрицательных карцином люминального А подтипа характерны низкий пролиферативный потенциал и высокий ответ на эндокринотерапию, для высокоагрессивных опухолей люминального В подтипа существенна роль цитостатического лечения [8].

Открытие таргетных мишеней и появление анти-HER2-терапии произвело прорыв в лечении РМЖ, снизив смертность от агрессивного биологического подтипа HER2+ [5]. Грамотно подобранная неоадъювантная системная терапия стала важнейшим этапом лечения РМЖ, позволяя пациенткам с первично-операбельным раком уменьшить размеры опухоли и регионарных метастазов, а пациенткам с местно-распространенным раком – достичь операбельного статуса. Неоадъювантное лечение позволяет снизить биологическую агрессивность опухоли и устранить микрометастазы, а также выделить группы неблагоприятного прогноза при планировании адъювантного этапа [3, 4, 7–9].

Достижение выраженного клинического ответа позволяет у большинства пациенток выполнить органо – сохраняющие или реконструктивно-пластические операции, достичь хороших косметических результатов и повысить качество жизни. Тем не менее особенности течения послеоперационного периода у пациенток с разными биологическими подтипами РМЖ остаются не до конца изученными, что и обусловливает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – оценить влияние биологического подтипа опухоли молочной железы на клиническое течение восстановительного периода после одномоментных и отсроченных реконструктивно-пластических операций.

Материалы и методы

В период с 2013 по 2020 г. на базе БУЗОО «Клинический онкологический диспансер» и Многопрофильного центра современной медицины «Евромед» было выполнено открытое одноцентровое проспективное рандомизированное исследование, в ходе которого осуществлен сравнительный анализ данных клинического обследования 577 пациенток с диагнозом РМЖ I–IIIA стадии после различных видов оперативного лечения. Критериями включения в исследование были возраст 18–40 лет; односторонний опухолевый процесс, отсутствие метастазов; отсутствие до и на протяжении всего исследования факторов, существенно влияющих на гормональный фон; удовлетворительное состояние общего соматического статуса. Все пациентки подписали информационное согласие, одобренное вместе с дизайном исследования этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 58 от 14.11.2013).

На этапе диагностики и верификации диагноза всем женщинам были выполнены билатеральная маммография, ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных зон. Кроме того, пациенткам проводили трепанобиопсию для получения информации о характере опухоли и ее биологических особенностях, гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала, что позволяло выбрать оптимальный вариант лечения в каждом конкретном случае. Среди 577 пациенток у 353 (61,2 %) был верифицирован люминальный рак подтипа А, у 35 (6,1 %) – люминальный рак подтипа В, у 60 (10,4 %) – HER2-положительный (люминальный) ER+PR+, у 42 (7,3 %) – HER2-положительный (нелюминальный) ER–PR–, у 87 (15 %) – трижды негативный. Всем пациенткам выполнено хирургическое лечение, в том числе с учетом показаний и противопоказаний, а также мнения пациенток, в объеме мастэктомии – 251 (43,5 %), мастэктомии с одномоментной реконструкцией – 201 (34,8 %), мастэктомии с отсроченной реконструкцией – 125 (21,7 %) (табл. 1). Основу хирургического лечения составляла модифицированная мастэктомия по Маддену, подразумевающая удаление всей ткани молочной железы, сосково-ареолярного комплекса, лимфатических узлов подмышечной зоны I–III уровней, подключичной и подлопаточной зон. Одномоментную реконструкцию молочной железы осуществляли сразу после проведения мастэктомии в 2 этапа с первичной дермотензией анатомическим экспандером с последующей заменой на имплантат. Отсроченные операции проводили через 6 мес после мастэктомии также в 2 этапа. Хирургическое лечение

Таблица 1. *Распределение пациенток по видам хирургического лечения в зависимости от биологического подтипа рака молочной железы (n/% от общего числа пациенток)*

Table 1. *Distribution of patients by surgical treatment and by breast cancer subtype (n/% of all patients)*

Группа Group	Подтип рака молочной железы Breast cancer subtype	Мастэктомия Mastectomy	Одномоментная реконструкция Simultaneous reconstruction	Отсроченная реконструкция Delayed reconstruction	Всего Total
I	Люминальный А Luminal A	141/24,4	133/23,1	79/13,7	353/61,2
II	Люминальный В (HER2–) Luminal B (HER2–)	14/2,4	12/2,1	9/1,6	35/6,1
III	HER2-положительный (люминальный) ER+PR+HER2-positive (luminal) ER+PR+	28/4,9	19/3,3	13/2,3	60/10,4
IV	HER2-положительный (нелюминальный) ER–PR–HER2-positive (non-luminal) ER–PR–	23/4,0	12/2,1	7/1,2	42/7,3
V	Трижды негативный Triple-negative	45/7,8	25/4,3	17/2,9	87/15,0
Всего Total		251/43,5	201/34,8	125/21,7	577/100

дополнялось пред- и/или послеоперационной лучевой и/или эндокрино- и/или химиотерапией в зависимости от формы рака и стадии процесса.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программ Microsoft Excel, Statistica 10.0. Для сравнения частот осложнений строили таблицы сопряженности и применяли χ^2. При частотах <10 использовали χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. При ожидаемых частотах <5 дополнительно использовали двусторонний точный критерий Фишера. Влияние типа операции и формы рака оценивали с помощью коэффициента корреляции Гамма (G). Критический уровень значимости анализируемых статистических гипотез принимали за значение <0,05, так как при этом вероятность различия составляла >95 %. Для полной и объективной оценки рассчитывали показатель эффективности лечения (ПЭЛ) в отношении развития осложнений по формуле: ПЭЛ = $(n_1 - n_2)/N \times 100$ %, где n_1 – число пациенток без осложнений, n_2 – число пациенток с осложнениями, N – общее число женщин в подгруппе.

Результаты

У большинства пациенток ранний послеоперационный период протекал благоприятно, осложнения зафиксированы у 68 (11,8 %), в том числе у 40 (11,3 % от общего числа пациенток в группе) пациенток I группы, 4 (11,4 %) пациенток II группы, 7 (11,7 %) пациенток III группы, 6 (14,3 %) пациенток IV группы, 11 (12,6 %) пациенток V группы. Из общего числа осложнений 34 случая (13,5 % от общего числа операций данного вида) зафиксировано после радикальной мастэктомии, 21 (10,4 %) – после мастэктомии с одномоментной реконструкцией, 13 (10,4 %) – после мастэктомии с отсроченной реконструкцией. Частота осложнений в группах в зависимости от вида хирургического лечения представлена в табл. 2. Среди осложнений раннего послеоперационного периода преобладала серома, на 2-м месте – гематома, на 3-м – гнойно-инфекционные осложнения. Статистически значимых различий между подгруппами не выявлено. ПЭЛ для группы I составил 77,3 %, для группы II – 79,4 %, для группы III – 76,7 %, для группы IV – 71,4 %, для группы V – 74,7 %. Среди видов оперативного лечения наибольший ПЭЛ отмечался для подгрупп с одномоментной и отсроченной реконструкцией: 79,1 и 79,2 % соответственно, против 72,9 % в подгруппе после мастэктомии.

Наблюдение на протяжении 5 лет после операции позволило установить, что осложнения позднего послеоперационного периода наблюдались у 139 пациенток (24,1 % от числа всех прооперированных женщин). К данным осложнениям относили лимфостаз верхней конечности, болевой синдром и плексит, гранулему послеоперационного рубца, лигатурные свищи, а также осложнения, связанные с установкой имплантата: протрузию, ротацию, капсульную контрактуру, позднюю серому. Влияния биологического подтипа опухоли на частоту развития осложнений не установлено, статистически значимых различий между группами не выявлено. Так, в I группе осложнения зафиксированы

Таблица 2. *Частота послеоперационных осложнений в группах в зависимости от вида хирургического лечения (n/% от числа пациенток в подгруппе)*
Table 2. *Incidence of postoperative complications in the groups by type of surgical treatment (n/% of patients in the subgroup)*

Группа Group	Осложнения Complications	Мастэктомия Mastectomy	Одномоментная реконструкция Simultaneous reconstruction	Отсроченная реконструкция Delayed reconstruction
I	Ранние Early	18/12,8	14/10,5	8/10,1
	Поздние Late	35/24,8	34/25,7	16/20,3
II	Ранние Early	2/14,3	1/8,3	1/11,1
	Поздние Late	3/21,4	3/25,0	2/22,2
III	Ранние Early	4/14,3	2/10,5	1/7,7
	Поздние Late	7/25,0	4/21,1	3/23,1
IV	Ранние Early	4/17,4	1/8,3	1/14,3
	Поздние Late	6/26,1	3/25,0	2/28,6
V	Ранние Early	6/13,3	3/12,0	2/11,8
	Поздние Late	11/24,4	6/24	4/23,5

у 85 (24,1 %) пациенток, в группе II – у 8 (22,9 %), в группе III – у 14 (23,3 %), в группе IV – у 11 (26,2 %), в группе V – у 21 (24,1 %). Среди пациенток, которым была выполнена только радикальная мастэктомия, поздние послеоперационные осложнения отмечены у 62 (24,7 %), среди пациенток, которым выполнена мастэктомия с одномоментной реконструкцией, – у 50 (24,9 %), среди пациенток, которым выполнена мастэктомия с отсроченной реконструкцией, – у 27 (21,6). Около половины осложнений, зафиксированных в подгруппах после реконструктивно-пластических операций, связаны с установкой имплантата.

Таким образом, реконструктивно-восстановительные операции на молочной железе, выполненные как одномоментно, так и отсроченно, не увеличивают частоту развития послеоперационных осложнений как в раннем, так и в позднем периоде после хирургического вмешательства по сравнению с выполнением только радикальной мастэктомии. Это подтверждают данные корреляционного анализа: установлена корреляционная связь слабой степени между видом операции у больных РМЖ и частотой осложнений ($G = 0,25$, $p = 0,041$), а также между степенью опухолевого процесса и частотой осложнений ($G = 0,15$, $p = 0,049$). ПЭЛ в отношении развития поздних осложнений составил в группе I 51,8 %, в группе II – 54,3 %, в группе III – 53,3 %, в группе IV – 47,6 %, в группе V – 51,7 %. Среди видов оперативного лечения наибольший ПЭЛ отмечался для подгруппы с отсроченной реконструкцией – 56,8 % против 50,6 и 50,2 % в подгруппах после мастэктомии и мастэктомии с одномоментной реконструкцией соответственно. В целом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, можно наблюдать тенденцию к более высоким показателям эффективности лечения в подгруппах пациенток, которым выполнены реконструктивно-пластические операции после радикальной мастэктомии (табл. 3).

Обсуждение и выводы

Знание биологии опухолей молочной железы находит все более широкое применение в клинической практике лечения рака. Оно может облегчить целенаправленное лечение и помочь с выбором типа операции либо определить последовательность, в которой проводится оперативное и консервативное лечение, или привести к таким хорошим результатам лечения рака, что потребуется менее обширная операция. Предоперационная системная терапия, обусловленная типом опухоли, воздействует

Таблица 3. *Показатель эффективности лечения в отношении развития ранних и поздних осложнений, %*
Table 3. *Treatment effectiveness rate for early and late complications, %*

Группа Group	Подтип рака молочной железы Breast cancer subtype	Осложнения Complications	Мастэктомия Mastectomy	Одномоментная реконструкция Simultaneous reconstruction	Отсроченная реконструкция Delayed reconstruction
I	Люминальный А Luminal A	Ранние Early	74,5	78,9	79,7
		Поздние Late	50,4	48,9	59,5
II	Люминальный В (HER2–) Luminal B (HER2–)	Ранние Early	71,4	83,3	77,8
		Поздние Late	57,1	50	55,6
III	HER2-положительный (люминальный) ER+PR+ HER2-positive (luminal) ER+PR+	Ранние Early	71,4	78,9	84,6
		Поздние Late	50	57,9	53,8
IV	HER2-положительный (нелюминальный) ER–PR– HER2-positive (non-luminal) ER–PR–	Ранние Early	65,2	83,3	71,4
		Поздние Late	47,8	50	42,9
V	Трижды негативный Triple-negative	Ранние Early	73,3	76,0	76,5
		Поздние Late	51,1	52,0	52,9

на скрытые микрометастазы, уменьшает массу опухоли, повышает эстетические результаты хирургического лечения, определяет чувствительность опухоли к проводимой терапии, способствует достижению лечебного патоморфоза опухоли и увеличению общей и безрецидивной выживаемости [2, 3, 7, 10].

Несмотря на впечатляющие новые системные методы лечения рака, хирургическое вмешательство, вероятно, останется основным для большинства женщин с диагнозом РМЖ в ближайшем будущем [11].

В нашем исследовании не выявлено взаимосвязи между частотой ранних и поздних послеоперационных осложнений у пациенток с разными биологическими типами опухоли. В доступной нам литературе также не обнаружено исследований влияния биологического типа опухоли на течение послеоперационного периода в зависимости от вида оперативного лечения. Ученые склоняются к тому, что не тип опухоли, а индивидуально назначаемая системная терапия влияет на развитие послеоперационных осложнений. Так, по данным P. Chidley и соавт., неоадъювантная лучевая терапия позволяет проводить одномоментную хирургическую процедуру с мастэктомией и немедленной пластикой, устраняя задержки с реконструктивной операцией и таким образом сокращая сроки лечения больных РМЖ без увеличения частоты осложнений [12].

В исследовании N. O»Halloran и соавт. 16 пациенток с местно-распространенным РМЖ подверглись неоадъювантному облучению и были сопоставимы по возрасту и стадии с 32 пациентками, которые получали лучевую терапию после мастэктомии в период с 2010 по 2016 г. Неоадъювантная лучевая терапия привела к сокращению времени между установлением диагноза и завершением лечения (на 15,7 %, $p = 0{,}001$). Более высокая доля пациенток, получающих неоадъювантную химиолучевую терапию, перенесла реконструкцию молочной железы (14 из 16 пациенток в неоадъювантной группе, 15 из 32 пациенток в адъювантной группе, $p = 0{,}007$) без увеличения частоты осложнений ($p = 0{,}117$) [13].

В многоцентровом шведском когортном исследовании со средним временем наблюдения 43 мес после реконструктивно-пластической операции без лучевой терапии после мастэктомии ($n = 386$), с предшествующей лучевой терапией ($n = 64$) или с послеоперационной лучевой терапией после мастэктомии ($n = 304$)

частота эксплантации составила 6, 25 и 15 % соответственно (p <0,001) и последующие операции выполнялись в 44, 66 и 59 % случаев. Авторы подчеркивают, что, если показана реконструкция молочной железы на основе имплантатов, несмотря на лучевую терапию после мастэктомии, лучевую терапию следует проводить до реконструкции [14, 15].

J. Azzi Alain и соавт. изучили результаты установки 162 имплантатов у 105 пациенток, среди которых 75,5 % имели ER+-статус опухоли, 63,7 % – PR+ и 8,8 % – HER2+. Немедленная реконструкция была выполнена в 63,8 % случаев. Частота осложнений была следующей: экструзия – 0,62 %, некроз лоскута при частичной мастэктомии – 1,2 %, гематома – 1,2 %, расхождение – 1,9 %, серома – 2,5 %, инфекция – 4,9 %, сдувание – 15,4 %. С помощью логистической регрессии были выявлены следующие ассоциации: адъювантная лучевая терапия и капсулярная контрактура ($p = 0,034$), размер и сдувание опухоли ($p = 0014$), курение и инфекции ($p = 0,013$) [16].

В обзоре S.H. Voineskos и соавт. схемы неоадъювантной и адъювантной химиотерапии были исследованы в условиях послеоперационных осложнений после мастэктомии и реконструкции молочной железы. Авторы пришли к выводу, что ни неоадъювантная, ни адъювантная химиотерапия не увеличивают частоту осложнений у пациенток, перенесших реконструкцию молочной железы с использованием имплантатов после мастэктомии, в том числе одномоментную [17]. В частности, было показано, что бевацизумаб влияет на заживление хирургических ран. В настоящее время не было показано, что это увеличивает частоту осложнений при реконструкции молочной железы, хотя доказательства ограничены. Рекомендуется подождать 6–8 нед после завершения терапии бевацизумабом перед выполнением операции, чтобы минимизировать риск осложнений. Неоадъювантная химиотерапия не оказывает заметного влияния на частоту осложнений при условии, что операция была проведена через 2–4 нед после последнего сеанса химиотерапии, и, следовательно, количество лейкоцитов снизилось. Операции по сохранению молочной железы и мастэктомии через 4 нед после неоадъювантного введения бевацизумаба не показали значительного увеличения частоты послеоперационных осложнений, в то время как после первичной реконструкции молочной железы было значительно больше осложнений, особенно проблем с длительным заживлением ран [14, 17]. Проведение неоадъювантного системного лечения при операбельном РМЖ, кроме того, позволяет выявить пациенток с высоким риском рецидива заболевания, которым требуется назначение дополнительного (адъювантного) лечения после проведения операции для достижения клинической эффективности [18].

Таким образом, проведение одномоментной двухэтапной реконструкции молочной железы и отсроченной двухэтапной реконструкции после радикальной мастэктомии не увеличивает частоту развития осложнений в постоперационном периоде при проведении индивидуально подобранной системной терапии в зависимости от биологического подтипа РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению больных раком молочной железы. Ассоциация онкологов России. ИГ РОНЦ, 2021. 93 с. Доступно по: https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/379.pdf?ysclid=ljfl3z6b9e866643330.
Clinical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of patients with breast cancer. Association of Oncologists of Russia. IG RONTS, 2021. 93 p. Available at: https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/379.pdf?ysclid=ljfl3z6b9e866643330.
2. Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А. и др. Гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое и прогностическое значение. Злокачественные опухоли 2015;(1):31–40.
Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Frank G.A. et al. Stage I breast cancer heterogeneity: biological and predictive value. Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumours 2015;(1):31–40. (In Russ.)
3. Павликова О.А., Колядина И.В., Комов Д.В. и др. Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неоадъювантной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы. Современная онкология 2017;19(1):24–9.
Pavlikova O.A., Kolyadina I.V., Komov D.V. et al. Predictive factors associated with achieving complete therapeutic pathomorphosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for primary operable breast cancer. Sovremennaya onkologiya = Current Oncology 2017;19(1):24–9. (In Russ.)
4. Павликова О.А., Поддубная И.В., Колядина И.В. и др. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии при различных биологических подтипах рака молочной железы стадий T1–3N0–1M0. Современная онкология 2017;19(4):16–21.
Pavlikova O.A., Poddubnaya I.V., Kolyadina I.V. et al. Clinical and radiological evaluation of the efficacy of preoperative pharmacotherapy for various biological subtypes of stage T1–3N0–1M0 breast cancer. Sovremennaya onkologiya = Current Oncology 2017;19(4):16–21. (In Russ.)
5. Колядина И.В., Поддубная И.В. Ключевые исследования, изменившие историю и принципы лечения раннего HER2+ рака молочной железы: фокус на индивидуализацию терапии. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(3):46–55. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-46-55
Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. Key studies that have changed the history and treatment of early HER2+ breast cancer.focus on individual therapy. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(3):46–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-46-55
6. Гордеева О.О., Жукова Л.Г., Колядина И.В. и др. Оценка рецепторного статуса первичной опухоли молочной железы и синхронных регионарных метастазов: их клиническая

и прогностическая роль? Сибирский онкологический журнал 2019;18(2):78–82.
Gordeeva O.O., Zhukova L.G., Kolyadina I.V. et al. Evaluation of the receptor status of primary breast tumors and synchronous regional metastases: their clinical and prognostic role. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2019; 18(2):78–82. (In Russ.)
7. Фролова М.А., Глазкова Е.В., Петровский А.В. и др. Роль неоадъювантного подхода в лечении первично операбельного HER2-позитивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли 2020;10(2):4. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-4
Frolova M.A., Glazkova E.V., Petrovskij A.B. et al. Role of the neoadjuvant approach in the treatment of primary operable HER2-positive breast cancer. Malignant tumours 2020;10(2):4. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-4
8. Морозов Д.А., Колядина И.В., Поддубная И.В. и др. Клинико-морфологические аспекты эффективности неоадъювантной химиотерапии у больных с агрессивным люминальным HER2-отрицательным раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(4):38–47. DOI: 10.17650/1994-4098-202117-4-38-47
Morozov D.A., Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. et al. Clinical and morphological aspects of neoadjuvant chemotherapy efficacy in patients with aggressive luminal HER2-negative breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduk-tivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(4):38–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-202117-4-38-47
9. Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова Л.Г. и др. Эффективность и безопасность неоадъювантной химиотерапии в режиме PlaTax у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(2):25–37.
Gordeeva O.O., Kolyadina I.V., Zhukova L.G. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with the PlaTax regimen in patients with stage II–III triple-negative breast cancer. Opukholi zhenskoy re-produktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(2):25–37. (In Russ.)
10. Man V., Cheung P. Neoadjuvant chemotherapy increases rates of breast-conserving surgery in early operable breast cancer. Hong Kong Med J 2017;23(3):251–7. DOI: 10.12809/ hkmj164972
11. Saunders C.M. Breast surgery: a narrative. Med J Austr 2022;217(5):262–7.
12. Chidley P., Foroudi F., Tacey M. et al. Neoadjuvant radiotherapy for locally advanced and high-risk breast cancer. J Med Imaging Radiat Oncol 2021;65(3):345–53. DOI: 10.1111/1754-9485.13180
13. O'Halloran N., McVeigh T., Martin J. et al. Neoadjuvant chemoradiation and breast reconstruction: the potential for improved outcomes in the treatment of breast cancer. Ir J Med Sci 2019;188(1):75–83. DOI: 10.1007/s11845-018-1846-6
14. Gerber B., Marx M., Untch M. A breast reconstruction following cancer treatment. Dtsch Arztebl Int 2015;112:593–600. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0593
15. Albornoz C.R., Matros E., McCarthy C.M. et al. Implant breast reconstruction and radiation: a multicenter analysis of long-term health-related quality of life and satisfaction. Ann Surg Oncol 2014;21:2159–64. DOI: 10.1245/s10434-014-3483-2
16. Azzi A.J., Zammit D., Lessard L. Single-stage breast reconstruction using an all-in-one adjustable expander/implant. Plast Reconstr Surg Glob Open 2018;6(1):1609. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001609
17. Voineskos S.H., Frank S.G., Cordeiro P.G. Breast reconstruction following conservative mastectomies: predictors of complications and outcomes. Gland Surg 2015;4(6):484–96. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.04.13
18. Семиглазов В.В., Натопкин А.А. Стратегия постнеоадъювантного лечения пациенток с резидуальным раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020; 16(1):43–54.
Semiglazov V.V., Natopkin A.A. Strategy of post-neoadjuvant treatment of patients with residual breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(1):43–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-43-54

Вклад авторов
В.Е. Карасев: разработка дизайна исследования, проведение операций и сбор данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи и написание текста рукописи;
А.Х. Исмагилов: научная консультация и исправления в процессе написания рукописи;
Д.М. Вьюшков: научная консультация, разработка дизайна исследования.
Authors' contributions
V.E. Karasev: study design development, operations and collection data for analysis, review of publications on the topic of the article and writing the article;
A.Kh. Ismagilov: scientific consultation and corrections in the process of writing the article;
D.M. Vyushkov: scientific consultation, research design development.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.Х. Исмагилов / A.Kh. Ismagilov: https://orcid.org/0000-0003-4205-6507
В.Е. Карасев / V.E. Karasev: https://orcid.org/0000-0002-6134-8719

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 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 58 от 14.11.2013). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 58 dated 14 November, 2023). All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 05.03.2023. **Принята к публикации:** 25.05.2023.
Article submitted: 05.03.2023. **Accepted for publication:** 25.05.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-69-81

CC BY 4.0

Реальная клиническая практика профилактики и лечения нейтропении. Как повысить качество онкологической помощи и сэкономить?

Г.А. Громова

ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер»; Республика Карелия, 185016 Петрозаводск, Лососинское шоссе, 5

Контакты: Галина Александровна Громова *Gaka-91@mail.ru*

Нейтропения – часто встречающееся осложнение при лечении онкологических заболеваний. В настоящее время определены факторы риска развития фебрильной нейтропении, критерии диагностики, методы ее профилактики и лечения. В данной работе актуализирована необходимость оценки соотношения стоимости затрат на проведение первичной профилактики осложнений полихимиотерапии и затрат на лечение развившихся нейтропений, а также частоты их развития. Индивидуальная оценка риска развития фебрильной нейтропении, внедрение формуляра антимикробных препаратов и использование пегилированных форм гранулоцитарного колониестимулирующего фактора позволили снизить частоту развития нейтропенических осложнений, их длительность, а также количество использованных противомикробных препаратов. А это, в свою очередь, позволило повысить качество оказания лекарственной помощи больным и более рационально расходовать ресурсы стационара.

Ключевые слова: нейтропения, гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, эмпэгфилграстим, фармакоэкономика

Для цитирования: Громова Г.А. Реальная клиническая практика профилактики и лечения нейтропении. Как повысить качество онкологической помощи и сэкономить? Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):69–81. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-69-81

Prevention and treatment of neutropenia in routine clinical practice. How to improve the quality of cancer care and reduce treatment costs?

G.A. Gromova

Republican Oncology Dispensary; 5 Lososinskoe Shosse, Petrozavodsk 185016, Republic of Karelia

Contacts: Galina Aleksandrovna Gromova *Gaka-91@mail.ru*

Neutropenia is a common complication during anti-cancer therapy. Risk factors for febrile neutropenia, its diagnostic criteria, and methods of its prevention and treatment have been well described. In this article, we demonstrated the need to assess cost effectiveness of primary prevention of complications associated with polychemotherapy and treatment of neutropenia, as well as the need to analyze their incidence. Individual risk assessment of febrile neutropenia, implementation of the antimicrobial drug registry, and administration of pegylated granulocyte colony-stimulating factor reduced the incidence of neutropenia, its duration, and the number of antimicrobial drugs used. This, in turn, improved the quality of healthcare and optimized the use of hospital resources.

Keywords: neutropenia, granulocyte colony-stimulating factors, empegfilgrastim, pharmacoeconomics

For citation: Gromova G.A. Prevention and treatment of neutropenia in routine clinical practice. How to improve the quality of cancer care and reduce treatment costs? Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):69–81. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-69-81

Введение

Нейтропения представляет собой состояние, сопровождающееся снижением абсолютного числа нейтрофилов (палочкоядерных и сегментоядерных) в периферической крови до уровня $<1{,}0 \times 10^9$/л у детей до 1 года и $<1{,}5 \times 10^9$/л у детей старше года и взрослых

пациентов [1]. Лекарственно-индуцированная нейтропения является осложнением полихимиотерапии, используемой при лечении онкологических больных. Принятая Национальным институтом рака градация тяжести нейтропении, возникающей на фоне противоопухолевой терапии, представлена в табл. 1.

Факторы риска развития нейтропении могут быть связаны как с самим пациентом, так и с применяемыми режимами противоопухолевой терапии.

Таблица 1. *Градация тяжести нейтропении в зависимости от абсолютного числа нейтрофилов [1]*
Table 1. *Severity of neutropenia depending on absolute neutrophil count [1]*

Степень тяжести нейтропении Severity of neutropenia	Абсолютное число нейтрофилов Absolute neutrophil count
I	≥1500 – <2000
II	≥1000 – <1500
III	≥500 – <1000
IV	≥500

У пациентов с повышенной частотой и продолжительностью нейтропении III–IV степени значительно возрастает риск развития фебрильной нейтропении (ФН) [2]. Общепринятые критерии ФН следующие:

– уровень нейтрофилов периферической крови ≤500 кл/мкл либо ≤1000 кл/мкл, если в течение следующих 2 сут вероятно их снижение до ≤500 кл/мкл. В исключительных случаях недоступности определения лейкоцитарной формулы ориентиром может служить количество лейкоцитов ≤1000 кл/мкл [3];
– хотя бы однократное повышение температуры тела, эквивалентное ≥38,3 °С при измерении во рту или прямой кишке (соответствует ≥38,1 °С при измерении в подмышечной впадине), либо повышение температуры тела, эквивалентное ≥38,0 °С при измерении во рту или прямой кишке (соответствует ≥37,8 °С при измерении в подмышечной впадине), сохраняющееся в течение ≥1 ч [3].

ФН, как правило, развивается на 7–14-е сутки химиотерапии, причем повышение температуры тела может отсутствовать, что может быть обусловлено приемом высоких доз глюкокортикостероидных и анальгетических препаратов [4]. При проведении цитотоксической химиотерапии развитие ФН прогнозируется у 7,9–11,7 % пациентов [3]. В 90 % случаев основной причиной развития ФН у пациентов с солидными опухолями является бактериальная инфекция. Поэтому эмпирическая терапия всегда должна быть направлена на элиминацию бактериальной инфекции [4].

Профилактика и лечение фебрильной нейтропении

Согласно практическим рекомендациям и протоколам по диагностике и лечению ФН [3, 5], профилактика может быть первичной или вторичной.

Первичная профилактика ФН осуществляется в следующих случаях: при режимах химиотерапии с риском развития ФН ≥20 %; при дозоуплотненных режимах; при химиотерапии при агрессивных гистологических формах неходжкинских лимфом; при режимах химиотерапии 10–20 % при наличии ≥1 индивидуального фактора риска[1]. Показаниями для вторичной профилактики являются зафиксированный ранее эпизод ФН или дозолимитирующая афебрильная нейтропения [5]. Профилактика ФН осуществляется с помощью стимуляции миелоидных предшественников. С этой целью используются препараты гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). Основные характеристики зарегистрированных и применяемых в РФ препаратов Г-КСФ представлены в табл. 2. Г-КСФ разделяют на 2 класса: короткого и пролонгированного действия. Отличительной особенностью пегилированных форм является нейтрофил-опосредованный саморегулирующийся клиренс, позволяющий вводить препарат однократно после каждого цикла химиотерапии.

Длительность применения короткодействующих форм определяется индивидуально и зависит от миелосупрессивности химиотерапии и скорости восстановления нейтрофилов [5].

Общим правилом применения препаратов Г-КСФ является время старта профилактики – ее необходимо начинать через 24–72 ч после окончания химиотерапии [5].

Основным методом лечения ФН является антибактериальная терапия. Следует отметить, что раннее начало, достаточная доза и кратность введения антибиотиков позволяют уменьшить атрибутивную летальность, увеличивают вероятность своевременного продолжения противоопухолевого лечения [5]. Частоту развития осложнений у пациентов с ФН необходимо оценивать по шкале MASCC, в соответствии с которой выделяют группы низкого, высокого и крайне высокого риска.

[1]Индивидуальные для пациента факторы: возраст пациента старше 65 лет, тяжелые сопутствующие заболевания, наличие почечной или печеночной недостаточности, уровень гемоглобина <12 г/дл, недостаточное питание, длительность нейтропении или ФН в анамнезе, отсутствие антимикробной профилактики, ECOG ≥2, открытые раны или раневая инфекция, недавние обширные хирургические вмешательства, женский пол, химиолучевая терапия, цитопения вследствие поражения костного мозга [5].

Таблица 2. *Основные характеристики зарегистрированных в РФ препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [5, 6]*
Table 2. *Main characteristics of medicines containing granulocyte colony-stimulating factor registered in the Russian Federation [5, 6]*

1 – ЖНВЛП VEM 2 – неЖНВЛП non-VEM	Стоимость Cost	МНН INN	Группа Г-КСФ G-CSF group	Форма выпуска Pharmaceutical form	Режим введения Treatment regimen
Г-КСФ короткого действия Short-acting G-CSF					
1	От 1053,26 до 3370,44 руб. за 1 шприц Between 1053.26 and 3370.44 RUB per 1 syringe	Филграстим Filgrastim	Рекомбинантный человеческий негликолизированный Г-КСФ Human recombinant non-glycosylated G-CSF	Раствор для п/к и в/в введения Solution for SC and IV injections	5 мкг/кг массы тела 1 раз в сутки п/к или в/в ежедневно через 24–72 ч после последнего дня ХТ до необходимого стабильного АЧН 5 μg/kg body weight once a day SC or IV daily 24–72 h following the last day of CT until targeted ANC is achieved
2	–	Ленограстим Lenograstim	Рекомбинантный человеческий гликолизированный Г-КСФ Human recombinant glycosylated G-CSF	Лиофилизированное сухое вещество для для п/к и в/в введения во флаконах в комплекте с растворителем Lyophilized substance for SC and IV injection in vials with a solvent	19,2 млн МЕ (или 150 мкг) на 1 м^2 поверхности тела (0,64 млн МЕ или 5 мкг на 1 кг массы тела) в сутки п/к или в/в ежедневно через 24–72 ч после последнего дня ХТ до необходимого стабильного АЧН 19.2 × 106 IU (150 μg) per 1 m2 body surface (0.64 × 106 IU or 5 μg per 1 kg body weight) per day, SC or IV daily 24–72 h following the last day of CT until targeted ANC is achieved
Г-КСФ пролонгированного действия Long-acting G-CSF					
1	37 663 руб. за 1 шприц 37,663 RUB per 1 syringe	Эмпэгфилграстим Empegfilgrastim	Ковалентный конъюгат филграстима с 1 молекулой полиэтиленгликоля Covalent conjugate of filgrastim and 1 polyethylene glycol molecule	Раствор для п/к введения Solution for SC injections	7,5 мг (без учета массы тела) однократно п/к не менее чем через 24 ч после введения ХТ 7.5 mg (not adjusted for body weight) once at least 24 hours after the introduction of CT
2	–	Липэгфилграстим Lipegfilgrastim	Гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия Long-acting glycopegylated G-CSF	Раствор для п/к введения Solution for subcutaneous injections	100 мкг/кг или 6 мг (без учета массы тела) однократно п/к через 24 ч после окончания цикла ХТ 100 μg/kg or 6 mg (not adjusted for body weight) once SC no 24 hours following treatment course completion
2	–	Пэгфилграстим Pegfilgrastim	Рекомбинантный пегилированный Г-КСФ (филграстим), конъюгированный с полиэтиленгликолем, пролонгированного действия Recombinant pegylated G-CSF (filgrastim) conjugated with polyethylene glycol; long-acting	Раствор для п/к введения Solution for SC injections	6 мг (без учета массы тела) однократно п/к не ранее чем через 24 ч после цитотоксической ХТ или за 14 дней до проведения ХТ 6 mg (not adjusted for body weight) once SC no earlier than 24 hours after cytotoxic CT or 14 days before CT

Примечание. *Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; МНН – международное непатентованное наименование; п/к – подкожное; в/в – внутривенное; ХТ – химиотерапия; АЧН – абсолютное число нейтрофилов.*
Note. *G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor; VEM – vital and essential medicines; INN – international nonproprietary name; SC – subcutaneous; IV – intravenous; CT – chemotherapy; ANC – absolute neutrophil count.*

Группа риска определяет выбор объема и характер стартовой антимикробной терапии (АМТ). Пациент, получающий специализированное онкологическое лечение, в дальнейшем подвержен риску развития нозокомиальной инфекции с резистентными свойствами к антибиотикам, а последующее его лечение будет проходить с использованием препаратов резерва, зачастую при применении комбинированной терапии. Соответственно, стоимость лечения будет возрастать, а выживаемость от нозокомиальной инфекции – сводиться к нулю. При наличии мукозитов грибкового характера пациентам показано добавление противогрибковых препаратов, а назначение карбапенемов, гликопептидов и прочих препаратов резерва показано не каждому пациенту.

Длительность АМТ при ФН определяется клинической ситуацией (табл. 3) и должна составлять не менее 7 сут, из которых не менее 4 сут у пациента должна отсутствовать лихорадка [7]. Если спустя 3 сут лечения четкие доказательства наличия инфекции отсутствуют, если содержание нейтрофилов составляет >500 кл/мм^3 в течение 2 сут подряд, при отсутствии лихорадки, АМТ может быть прекращена. В случае сохранения нейтропении и прекращения АМТ пациент подлежит динамическому наблюдению. При возобновлении лихорадки или других признаков бактериальной инфекции необходимо назначение АМТ, используемой, как правило, парентерально. У больных группы высокого риска развития тяжелой инфекции/смертности с выраженной нейтропенией (до 100 кл/мм^3), при поражении слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта, нестабильных функциях организма или наличии других факторов риска целесообразно длительное назначение АМТ в течение всего периода нейтропении.

Таблица 3. *Длительность антимикробной терапии в зависимости от клинической ситуации*
Table 3. *Duration of antimicrobial therapy depending on the clinical case*

Клиническая ситуация Clinical case	Длительность антимикробной терапии Duration of antimicrobial therapy
Документированная бактериальная инфекция: инфекция кожи и мягких тканей Documented bacterial infection of the skin and soft tissues	До 14 сут Up to 14 days
Пневмония и синуситы Pneumonia and sinusitis	До 10–14 сут Up to 10–14 days
Неосложненная бактериемия Uncomplicated bacteremia	Не менее 14 сут от последнего отрицательного посева крови At least 14 days following the last negative blood culture
Документированная кандидемия Documented candidemia	Не менее 14 сут от последнего отрицательного посева крови At least 14 days following the last negative blood culture
Прочие грибковые инфекции (аспергиллез и др.) Other fungal infections (aspergillosis, etc.)	Не менее 12 сут At least 12 days
Документированная вирусная инфекция: грипп Documented viral infection: influenza	5 сут 5 days
Herpes simplex, Varicella zoster, Cytomegalovirus	До 10 сут Up to 10 days

У больных с длительной нейтропенией, у которых не ожидается восстановления гематологических показателей, возможно прекращение АМТ через 14 сут, если никаких очагов инфекции не будет найдено и больной находится под наблюдением. У пациентов, у которых после восстановления числа нейтрофилов до уровня >500 кл/мм^3 на фоне АМТ препаратами широкого спектра сохраняется лихорадка, необходимо провести повторную оценку на предмет грибковой инфекции. Если очагов инфекции не найдено, несмотря на персистирующую лихорадку, АМТ может быть прекращена спустя 4–5 сут после того, как число нейтрофилов достигнет уровня >500 кл/мм^3.

Профилактика и лечение фебрильной нейтропении в ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер»

Клиническим фармакологом ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер» был создан формуляр антимикробных препаратов (АМП), целью которого явились оптимизация применения АМП и снижение затрат на лечение с учетом сведений об эффективности, безопасности и фармакоэкономики проводимой терапии. За последние 4–5 лет с момента появления формуляра АМП и проведения стратификации риска удалось исключить из практики избыточное назначение препаратов класса резерва (карбапенемы) всем пациентам с ФН. Адекватная профилактика нейтропении и индивидуальный подход позволили работать 1-й и 2-й линиям формуляра АМП (приложение 1). Резервные средства АМП назначаются при отсутствии клинического и лабораторного эффекта эмпирической терапии, наличии факторов риска полирезистентных микроорганизмов.

С началом использования в клинической практике пролонгированных форм Г-КСФ, в частности эмпэгфилграстима, снижение затрат на АМТ в период

с 2018 по 2021 г. составило 35 % (приложение 2, рис. 1). В 2020 г. затраты на АМТ возросли до уровня 2018 г. – 12 млн руб., что напрямую связано с увеличением количества упаковок короткодействующих форм Г-КСФ на 44 %, при этом количество упаковок пролонгированных Г-КФС осталось неизменным (см. приложение 2, рис 2.). Таким образом, уже намечается взаимосвязь между назначением пролонгированных форм Г-КСФ и затратами на АМП.

Помимо этого, число пролеченных больных в условиях дневного и круглосуточного стационаров на химиотерапевтической койке увеличилось на 29 % за аналогичный период (приложение 3).

Важным аспектом является тот факт, что длительность пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии в период с 2017 по 2022 г. снизилась на 25 %.

Следует отметить, что диагноз ФН не кодируется в ПМД ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер». По данным клинической лаборатории (журнал регистрации клинического анализа крови),

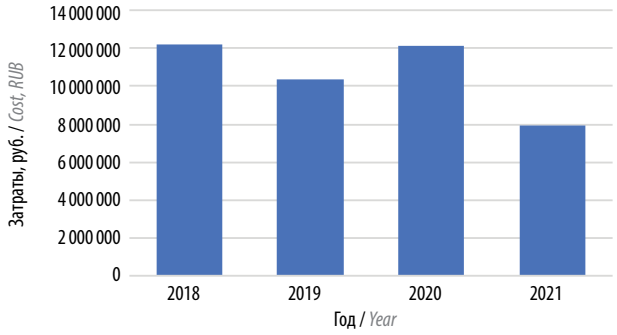

Рис. 1. *Затраты на антибактериальную терапию в период 2018–2021 гг.*

Fig. 1. *The cost of antibiotic therapy in 2018–2021*

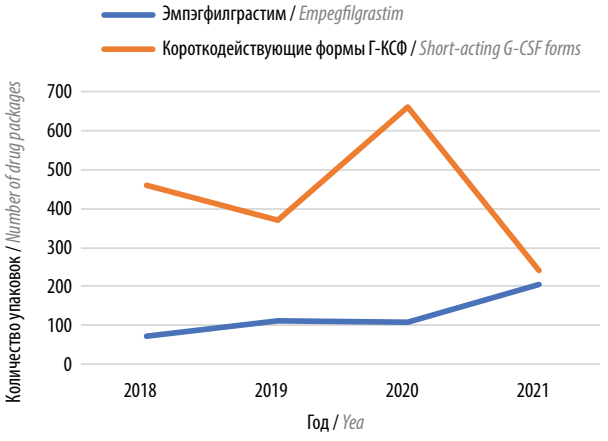

Рис. 2. *Изменение количества упаковок препаратов короткодействующих и пролонгированных форм гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в назначениях*

Fig. 2. *Change in the number of drug packages of short- and long-acting forms of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in prescriptions*

с 2019 по 2021 г. количество нейтропений снизилось на 36 %. На фоне терапии пролонгированными формами Г-КСФ длительность нейтропении составила в среднем 2–3 сут, на фоне терапии короткодействующими – в среднем 4–6 сут. Заслуживает внимания тот факт, что значительно сократилось количество нейтропений, потребовавших госпитализации. В настоящее время среднее количество нейтропений варьирует в пределах 70–80 случаев в год (приложение 4).

При отсутствии профилактики ФН в октябре-ноябре 2022 г. при проведении химиотерапии в ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер» зарегистрировано 15 нейтропений, 2/3 из них потребовали назначения антимикробных и противогрибковых препаратов. В 50 % случаев причиной явилось грибковое поражение слизистых оболочек.

Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в международной практике

На вопрос о фармакоэкономике применения Г-КСФ в мировой практике уже много десятилетий есть четкий и однозначный ответ. Применение Г-КСФ позволяет снизить затраты на оказание онкологической помощи, повысив при этом качество последней. Примером может служить математическая модель лечения женщин с диагнозом рака молочной железы, предложенная экспертами из Великобритании [8]. Экспертами были смоделированы 3 стратегии для анализа: первичной профилактики с помощью Г-КСФ, применяемых во всех циклах химиотерапии, вторичной профилактики с помощью Г-КСФ, применяемых во всех циклах после события ФН, и отсутствия профилактики. В качестве профилактики для анализа были рассмотрены препараты Г-КСФ пролонгированного и короткого действия. Затраты на терапию были взяты из баз данных Великобритании, а значения полезности – из опубликованных источников.

По результатам проведенного анализа наиболее экономически эффективными стратегиями оказались первичная профилактика для пациента с исходным риском ФН >38 % и вторичная профилактика с исходным риском ФН от 11 до 37 % с использованием пегилированной формы Г-КСФ в обоих случаях, а также стратегия без назначения Г-КСФ с исходным риском ФН <11 %. При использовании такого показателя, как порог готовности платить, первичная профилактика Г-КСФ пролонгированного действия оказалась экономически эффективной при исходном риске ФН, превышающем 29 %. Во всех анализах пегилированный Г-КСФ оказался наиболее экономически эффективным, чем короткодействующие формы, а наибольшее значение для эффективной экономической стратегии имели такие факторы, как

риск развития ФН, возраст, стадия заболевания на момент установления диагноза, а также стоимость препарата Г-КСФ.

Заключение

Для первичной профилактики ФН необходимо индивидуализировать подход к оценке риска ее развития и при необходимости назначать Г-КСФ через 24 ч после окончания химиотерапии. При возникновении ФН следует выполнять оценку риска появления потенциально фатальных осложнений по шкале MASCC и для их предупреждения проводить АМТ в соответствии с выявленным риском. Необходимо вынесение в диагноз случившейся нейтропении как осложнения основного заболевания и кодирование ее по МКБ-10. Назначение пролонгированных форм Г-КСФ для профилактики ФН более удобно в сравнении с коротко-действующими формами, так как более продолжительный эффект позволяет использовать их однократно на цикл химиотерапии. Применение пролонгированных форм Г-КСФ уменьшает длительность нейтрофильной лейкопении, что, в свою очередь, снижает риск развития ФН, а следовательно, уменьшает и количество госпитализаций и применение АМТ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sapkota B., Shrestha R., Chapagai S. et al. Validation of risk of chemotherapy-induced neutropenia: experience from Oncology Hospital of Nepal. Cancer Manag Res 2020;12:3751–8. DOI: 10.2147/CMAR.S243916
2. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Павлеева Е.Е., Кравченко Е.В. Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз. Безопасность и риск фармакотерапии 2020;8(3):109–22. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122
Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pavleeva E.E., Kravchenko E.V. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. Bezopastnost i risk farmakoterapii = Safety and risk of pharmacotherapy 2020;8(3):109–22. (In Russ.). DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122
3. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С. и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (Т. 12). С. 55–63.
Sakaeva D.D., Borisov K.E., Bulavina I.S. et al. Practical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Febrile Neutropenia. Malignant Tumors. Practice Guidelines RUSSCO #3s2, 2022 (Vol. 12). Pp. 55–63. (In Russ.)
4. Сопроводительная терапия в онкологии: практическое руководство. Под ред. С.Ю. Мооркрафта, Д.Л.Ю. Ли, Д. Каннингэма. Перевод с англ. под ред. А.Д. Каприна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 440 с.
Accompanying Therapy in Oncology: A practical guide. Eds.: S.Yu. Moorcraft, D.L.Yu. Lee, D. Cunningham. Transl. from English ed. by A.D. Kaprin. M.: GEOTAR-Media, 2019. 440 p. (In Russ.)
5. Протокол профилактики фебрильной нейтропении гранулоцитарными колониестимулирующими факторами. 5-е изд., перераб. и доп. Под ред. акад. РАН М.И. Давыдова, 2021 г. Доступно по: https://rassc.org/ru/recommendations.
Protocol for the Prevention of Febrile Neutropenia with Granulocyte Colony-Stimulating Factors. 5th edn., rev. and add., ed. by RAS Academician M.I. Davydov, 2021. Available at: https://rassc.org/ru/recommendations. (In Russ.)
6. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx.
State Register of Medicines. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx. (In Russ.)
7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. 4-е изд., расшир. и доп. М.: Практическая медицина, 2018. 688 с.
Guidelines for Chemotherapy of Tumor Diseases. Ed. by N.I. Perevodchikova, V.A. Gorbunova. 4th edn., exp. and add. M.: Prakticheskaya meditsina, 2018. 688 p. (In Russ.)
8. Whyte S., Cooper K.L., Stevenson M.D. et al. Cost-effectiveness of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis for febrile neutropenia in breast cancer in the United Kingdom. Value Health 2011;14(4):465–74. DOI: 10.1016/j.jval.2010.10.037

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

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

Статья поступила: 12.06.2023. **Принята к публикации:** 06.07.2023.
Article submitted: 12.06.2023. **Accepted for publication:** 06.07.2023.

Приложение 1
Appendix 1

Антимикробная терапия фебрильной нейтропении
Antimicrobial therapy for febrile neutropenia

Риск Risk	**Линия антимикробной терапии** Line of antimicrobial therapy	**Схема** Scheme	**Стоимость фл./табл. с учетом схемы на 1 сут** Cost of the flacon/tablet per day considering the scheme	**Сумма терапии на 1 сут, руб.** Therapy cost per day, RUB
Staphylococcus spp., Enterobacteriacea, P. aeruginosa, зеленящие стрептококки, грибы *Staphylococcus spp., Enterobacteriacea, P. aeruginosa*, viridans streptococci, fungi Низкий риск Low risk	1	Ципрофлоксацин 0,5 г 2 раза в сутки внутрь + амоксициллин/клавуланат по 1 г 2 раза в сутки внутрь Oral ciprofloxacin 0.5 g twice a day + oral amoxicillin/clavulanate 1 g twice a day	9 руб./RUB × 2 + 36 руб./RUB × 2	90
	2	Цефотаксим по 1–2 г 3–4 раза в сутки в/м или в/в ± амикацин по 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IM or IV cefotaxime 1–2 g 3–4 times a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	100–200 руб./RUB × 3–4 + 100 руб./RUB	400–900
		Цефтриаксон по 2 г 1 раз в сутки в/в ± амикацин по 15–20 мг/кг 1 раз в сутки в/в IV ceftriaxone 2 g twice day ± IV amikacin 15–20 mg/kg once a day	200 руб./RUB + 100 руб./RUB	300
		Цефепим по 2 г 2 раза в сутки в/м или в/в IM or IV cefepim 2 g twice a day	840 руб./RUB × 2	1680
Высокий риск, ванкомицин не требуется High risk; no vancomycin is needed	1	Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки в/в ± амикацин по 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV piperacillin/tazobactam 4.5 g 3 times a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	829,6 руб./RUB × 3 + 100 руб./RUB	2589
		Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки в/в ± ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в IV piperacillin/tazobactam 4.5 g 3 times a day ± IV ciprofloxacin 400 mg 3 times	829,6 руб./RUB × 3 + 120 руб./RUB × 3	2850
		Цефоперазон/сульбактам по 2–4 г 2 раза в сутки в/в ± амикацин по 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV cefoperazone/sulbactam 2–4 g twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	340 руб./RUB × 2–4 + 100 руб./RUB	780–1460
		Цефоперазон/сульбактам по 2–4 г 2 раза в сутки в/в ± ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в IV cefoperazone/sulbactam 2–4 g twice a day ± IV ciprofloxacin 400 mg 3 times	340 руб./RUB × 2–4 + 120 руб./RUB × 3	1040–1720
		Цефепим по 2 г 2 раза в сутки в/м или в/в ± амикацин по 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IM or IV cefepim 2 g twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	840 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	1800
		Цефепим по 2 г 2 раза в сутки в/м или в/в ± ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в IM or IV cefepim 2 g twice a day ± IV ciprofloxacin 400 mg 3 times	840 × 2 + 120 × 3 руб. 840 × 2 + 120 × 3 RUB	2040

Продолжение таблицы
Continuation of the table

Риск Risk	Линия антимикробной терапии Line of antimicrobial therapy	Схема Scheme	Стоимость фл./табл. с учетом схемы на 1 сут Cost of the flacon/tablet per day considering the scheme	Сумма терапии на 1 сут, руб. Therapy cost per day, RUB
Высокий риск, ванкомицин не требуется High risk; no vancomycin is needed	2	Меропенем по 1 г 3 раза в сутки в/в ± амикацин по 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV meropenem 1 g 3 times a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	700 руб./RUB × 3 + 100 руб./RUB	2200
		Меропенем по 1 г 3 раза в сутки в/в ± ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в IV meropenem 1 g 3 times a day ± IV ciprofloxacin 400 mg 3 times	700 руб./RUB × 3 + 120 руб./RUB × 3	2460
		Имипенем по 1 г 4 раза в сутки в/в ± амикацин по 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV imipenem 1 g 4 times a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	890 × 4 + 100	3660
		Имипенем по 1 г 4 раза в сутки в/в ± ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в IV imipenem 1 g 4 times a day ± IV ciprofloxacin 400 mg 3 times	890 × 4 120 руб./RUB × 3	3920
		Азтреонам 2,0 3 раза в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV aztreonam 2.0 3 times ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	3080 руб./RUB × 3 + 100 руб./RUB	9340
		Азтреонам 2,0 3 раза в/в ± ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в IV aztreonam 2.0 3 times ± IV ciprofloxacin 400 mg 3 times	3080 руб./RUB × 3 + 120 руб./RUB × 3	9600
	3	Ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в IV ciprofloxacin 400 mg 3 times	120 руб./RUB × 3	360
		Ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в + ванкомицин 1 г 2 раза в сутки в/в IV ciprofloxacin 400 mg 3 times + IV vancomycin 1 g twice a day	120 руб./RUB × 3 + 500 руб./RUB × 2	1360
		Ципрофлоксацин 400 мг 3 раза в/в + линезолид 600 мг 2 раза в сутки в/в IV ciprofloxacin 400 mg 3 times + IV linezolid 600 mg twice a day	120 руб./RUB × 3 + 2640 руб./RUB × 2	5640
Высокий риск, с риском MRSA High risk; risk of MRSA	1	Цефепим по 2 г 2–3 раза в сутки в/м или в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IM or IV cefepim 2 g twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	840 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	1800
		Цефепим по 2 г 2 раза в сутки в/м или в/в + ванкомицин 1 г 2 раза в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IM or IV cefepim 2 g twice a day + IV vancomycin 1 g twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	840 руб./RUB × 2 + 500 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	2780
		Цефепим по 2 г 2 раза в сутки в/м или в/в + даптомицин 10 мг/кг 1 раз в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IM or IV cefepim 2 g twice a day + IV daptomycin 10 mg/kg once a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	840 руб./RUB × 2 + 3000–5000 + 100 руб./RUB	4780–6780

Продолжение таблицы
Continuation of the table

Риск Risk	Линия антимикробной терапии Line of antimicrobial therapy	Схема Scheme	Стоимость фл./табл. с учетом схемы на 1 сут Cost of the flacon/tablet per day considering the scheme	Сумма терапии на 1 сут, руб. Therapy cost per day, RUB
Высокий риск, с риском MRSA High risk; risk of MRSA	1	Цефепим 2 г 2 раза в сутки в/м или в/в + линезолид 600 мг 2 раза в сутки в/в ± амикацин по 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IM or IV cefepim 2 g twice a day + IV linezolid 600 mg twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	840 руб./RUB × 2 + 2640 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	7060
		Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV piperacillin/tazobactam 4.5 g 3 times a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	829,6 руб./RUB × 3 + 100 руб./RUB	2588,8
		Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки в/в + ванкомицин 1 г 2 раза в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV piperacillin/tazobactam 4.5 g 3 times a day + IV vancomycin 1 g twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	829,6 руб./RUB × 3 + 500 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	3588,8
		Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки в/в + линезолид 600 мг 2 раза в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV piperacillin/tazobactam 4.5 g 3 times a day + IV linezolid 600 mg twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	829,6 руб./RUB × 3 + 2640 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	7869
		Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки в/в + даптомицин 10 мг/кг 1 раз в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV piperacillin/tazobactam 4.5 g 3 times a day + IV daptomycin 10 mg/kg once a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	829,6 руб./RUB × 3 + 3000–5000 + 100 руб./RUB	5589–7589
	2	Цефоперазон/сульбактам 4 г 2 раза в сутки в/в + ванкомицин 1 г 2 раза в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV cefoperazone/sulbactam 4 g twice a day + IV vancomycin 1 g twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	340 руб./RUB × 4 + 500 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	2500
		Цефоперазон/сульбактам 4 г 2 раза в сутки в/в + даптомицин 10 мг/кг 1 раз в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV cefoperazone/sulbactam 4 g twice a day + IV daptomycin 10 mg/kg once a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	340 руб./RUB × 4 + 3000–5000 + 100 руб./RUB	4460–6460
		Цефоперазон/сульбактам 4 г 2 раза в сутки в/в + линезолид 600 мг 2 раза в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV cefoperazone/sulbactam 4 g twice a day + IV linezolid 600 mg twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	340 руб./RUB × 4 + 2640 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	6740
		Меропенем 1 г 3 раза в сутки в/в + ванкомицин 1 г 2 раза в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV meropenem 1 g 3 times a day + IV vancomycin 1 g twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	700 руб./RUB × 3 + 500 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	3200

Окончание таблицы
End of the table

Риск Risk	**Линия антимикробной терапии** Line of antimicrobial therapy	**Схема** Scheme	**Стоимость фл./табл. с учетом схемы на 1 сут** Cost of the flacon/tablet per day considering the scheme	**Сумма терапии на 1 сут, руб.** Therapy cost per day, RUB
Высокий риск, с риском MRSA High risk; risk of MRSA	2	Меропенем 1 г 3 раза в сутки в/в + даптомицин 10 мг/кг 1 раз в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV meropenem 1 g 3 times a day + IV daptomycin 10 mg/kg once a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	700 руб./RUB × 3 + 3000–5000 + 100 руб./RUB	5200–7200
		Меропенем 1 г 3 раза в сутки в/в + линезолид 600 мг 2 раза в сутки в/в ± амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в IV meropenem 1 g 3 times a day + IV linezolid 600 mg twice a day ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day	700 руб./RUB × 3 + 2640 руб./RUB × 2 + 100 руб./RUB	7480
	3	Азтреонам 2,0 3 раза в/в + амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в ± ванкомицин 1 г 2 раза в сутки в/в IV aztreonam 2.0 3 times + IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day ± IV vancomycin 1 g twice a day	3080 руб./RUB × 3 + 100 + 500 руб./RUB × 2	10 340
		Азтреонам 2,0 3 раза в/в + амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в ± линезолид 0,6 г 2 раза в сутки IV aztreonam 2.0 3 times + ± IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day ± linezolid 600 mg twice a day	3080 руб./RUB × 3 + 100 + 2640 руб./RUB × 2	14 620
		Азтреонам 2,0 3 раза в/в + амикацин 15 мг/кг 1 раз в сутки в/м или в/в ± даптомицин 10 мг/кг 1 раз в сутки в/в IV aztreonam 2.0 3 times + IM or IV amikacin 15 mg/kg once a day + IV daptomycin 10 mg/kg once a day	3080 руб./RUB × 3 + 100 + 3000–5000	12 340–14 340
		Азтреонам 2,0 3 раза в/в + ципрофлоксацин 600 мг 3 раза в/в ± ванкомицин 1 г 2 раза в сутки в/в IV aztreonam 2.0 3 times + ciprofloxacin 600 mg 3 times a day ± IV vancomycin 1 g twice a day	3080 руб./RUB × 3 + 180 × 3 + 500 руб./RUB × 2	10 780
		Азтреонам 2,0 3 раза в/в + ципрофлоксацин 600 мг 3 раза в/в ± линезолид 0,6 г 2 раза в сутки IV aztreonam 2.0 3 times + ciprofloxacin 600 mg 3 times a day ± linezolid 600 mg twice a day	3080 руб./RUB × 3 + 180 × 3 + 2640 руб./RUB × 2	15 060
		Азтреонам 2,0 3 раза в/в + ципрофлоксацин 600 мг 3 раза в/в ± даптомицин 10 мг/кг 1 раз в сутки в/в IV aztreonam 2.0 3 times + ciprofloxacin 600 mg 3 times a day ± IV daptomycin 10 mg/kg once a day	3080 руб./RUB × 3 + 180 × 3 + 3000–5000	12 780–14 780

Примечание. *в/м – внутримышечно; в/в – внутривенно.*
Note. *IM – intramuscular; IV – intravenous.*

Приложение 2
Appendix 2

Затраты на препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и антибактериальные препараты
Costs of granulocyte colony-stimulating factor drugs and antibacterial drugs

Препарат Drug	2017		2018		2019		2020		2021	
	Количество Amount	Сумма затрат Total cost	Количество Amount	Сумма затрат Total cost	Количество Amount	Сумма затрат Total cost	Количество Amount	Сумма затрат Total cost	Количество Amount	Сумма затрат Total cost
Филграстим Filgrastim Лейкостим Leucostim	800 100 136	959 720 110 577 381,2	400 61	479 860 393 412,5	170 200	1 019 702,5 1 193 610	600	716 100	240	1 369 529,94
Филграстим Filgrastim Теваграстим Tevagrastim							38 21	99 734,8 46 260,06		
	1036	1 537 211,2	461	873 272,5	370	2 213 312,5	659	862 094,86	240	1 369 529,94
Эмпэгфилграстим Empegfilgrastim Экстимия Extimia	–	–	15 59	825 000 3 245 000	72 39	2 975 868,72 1 862 718	90 20	3 719 835,9 826 630,2	5 55 145	206 657,55 2 273 233,05 5 993 068,95
			74	4 070 000	111	4 838 586,72	110	4 546 466,1	205	8 472 959,55
Липэгфилграстим Lipegfilgrastim Лонквекс Lonquex	–	–	–	–	64	2 654 597,28	–	–	–	–
					64	2 654 597,28				
Антибиотики Antibiotics	10 434 021,20		12 208 027,10		10 376 823,04		12 140 882,95		7 891 573,92	

Приложение 3
Appendix 3

Число получивших химиотерапию больных и выявленных злокачественных новообразований в 2017–2021 гг.
Number of patients receiving chemotherapy and patients diagnosed with cancer in 2017–2021

Показатель Parameter	2017	2018	2019	2020	2021
Число получивших химиотерапию пациентов в условиях дневного стационара и круглосуточного стационара на химиотерапевтической койке Number of patients receiving chemotherapy in a day hospital and regular hospital (chemotherapy bed)	4410	7664	9516	10318	10766
Число злокачественных новообразований, выявленных в отчетном году, радикальное лечение которых закончено в отчетном году (по данным ПРР) Number of patients diagnosed with cancer in the reporting year, whose radical treatment was completed in the reporting year	1388	1511	1428	1141	1315
Из числа злокачественных новообразований, выявленных в отчетном году, радикальное лечение которых закончено в отчетном году с использованием только лекарственного метода (по данным ПРР) Among cancer patients diagnosed in the reporting year, whose radical treatment was completed in the reporting year using pharmacotherapy alone	70	84	79	54	70

Приложение 4
Appendix 4

Нейтропении по данным клинического анализа крови в период 2017–2021 гг.
Laboratory confirmed neutropenia in 2017–2021

Показатель Parameter	2017	2018	2019	2020	2021
Всего клинических анализов крови за год Total number of blood tests per year	24 874	27 383	27 147	17 491	22 375
Нейтропении лабораторно. Данные клинико-диагностической лаборатории Laboratory confirmed neutropenia	Нет информации No data 1	Информация частична Incomplete data 21	109	69	70
Январь January	0–0–0–0	1–1–0–0	0–0–7–2	0–0–2–4	2–1–0–2
Февраль February	0–0–0–0	1–0–0–0	0–0–3–6	0–3–1–1	0–0–0–4
Март March	0–0–0–0	1–1–0–0	0–0–1–2	2–1–0–0	0–0–2–2
Апрель April	0–0–0–0	1–0–0–0	2–0–6–10	0–2–0–0	1–0–1–0
Май May	0–0–0–0	0–0–2–0	4–0–2–7	2–0–3–0	1–0–5–1
Июнь June	0–0–0–0	0–0–1–0	1–0–3–6	1–1–4–2	2–0–2–3
Июль July	1–0–0–0	2–0–0–0	2–0–5–8	1–2–1–0	2–0–2–3
Август August	0–0–0–0	0–0–0–0	1–1–9–6	4–2–6–0	1–0–2–0
Сентябрь September	0–0–0–0	0–0–0–0	2–1–2–6	1–3–3–0	2–0–0–2
Октябрь October	0–0–0–0	0–0–0–0	0–0–2–1	1–0–7–0	0–0–1–2
Ноябрь November	0–0–0–0	0–0–6–0	0–1–3–1	1–1–5–0	1–2–1–2
Декабрь December	0–0–0–0	0–0–4–0	1–0–0–7	0–2–3–1	9–3–5–2
Распределение по отделениям Distribution by department	ХО1–ХО2–РО–ДС SD1–SD2–RD–DH	ХО1–ХО2–РО–ДС SD1–SD2–RD–DH	ХО1–ХО2–РО–ДС SD1–SD2–RD–DH Из 120 leu 50 у 11: ХО1–2; РО–4; ДС–5 Of 120 leu 50 in 11: SD1–2; RD–4; DH–5	ХО1–ХО2–РО–ДС SD1–SD2–RD–DH Из 72 leu 50 у 3: РО–1; ДС–2 Of 72 leu 50 in 3: RD–1; DH–2	–

Примечание. *ХО – хирургическое отделение; РО – радиотерапевтическое отделение; ДС – дневной стационар.*
Note. *SD – surgical department; RD – radiotherapy department; DH – day hospital.*

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-82-88

CC BY 4.0

Прогностические возможности FOXA1 при раке молочной железы T1–2N0M0

Р.М. Палтуев, А.Г. Кудайбергенова, В.Ф. Семиглазов, А.В. Комяхов, А.И. Целуйко

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. В настоящее время активно ведутся исследования новых биологических маркеров рака молочной железы (РМЖ) с целью их использования в качестве прогностических факторов для определения прогноза РМЖ и выработки на их основе оптимальных подходов к лечению. Одним из актуальных маркеров является белок FOXA1, прогностическая значимость которого в отношении РМЖ отмечается в ряде исследований.
Цель исследования – оценить прогностические возможности FOXA1 при РМЖ T1–2N0M0.
Материалы и методы. Определяли уровень экспрессии белка FOXA1 в опухолевых клетках больных РМЖ гормонозависимого и гормононезависимого типов в соответствии с разработанным нами способом (патент № RU2748716C1 от 03.06.2020): выполняли иммуногистохимическое исследование гистологического препарата, изготовленного из ткани опухоли, в ходе которого проводилась специфичная для данного белка реакция с вызывающими его окрашивание антителами; осуществляли учет и оценку по шкале Allred количества клеток с окрашенными ядрами и интенсивности их окраски; вычисляли суммарный балл по шкале Allred, который и являлся прогностическим параметром. При значении данного параметра от 4 до 8 баллов прогноз оценивали как благоприятный. Осуществляли наблюдение за соответствующими группами пациентов, в результате которого была получена информация о выживаемости. Провели однофакторный анализ риска летального исхода в зависимости от уровня экспрессии FOXA1.
Результаты. У 75 % наблюдаемых пациентов с РМЖ гормонозависимого типа и у 82 % наблюдаемых пациентов с РМЖ гормононезависимого типа (стадии T1–2, N0 в обеих группах) значение прогностического параметра, определенного с использованием шкалы Allred, составило от 4 до 8 баллов, 10-летняя общая выживаемость в данных группах больных составила 93 и 92 % соответственно.
Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой вероятности прогнозирования РМЖ при использовании описанного способа. Разработанный способ может применяться для определения прогноза РМЖ на ранних стадиях заболевания (T1–2, N0) и расширяет спектр способов прогнозирования РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, прогноз рака молочной железы, прогностические маркеры, FOXA1, ожидаемая общая выживаемость

Для цитирования: Палтуев Р.М., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф. и др. Прогностические возможности FOXA1 при раке молочной железы T1–2N0M0. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):82–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-82-88

Prognostic value of FOXA1 in patients with T1–2N0M0 breast cancer

R.M. Paltuev, A.G. Kudaybergenova, V.F. Semiglazov, A.V. Komyakhov, A.I. Tseluyko

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. New biomarkers of breast cancer are actively being studied to used them for breast cancer prognosis and develop optimal approaches to therapy. FOXA1 is one of these factors whose prognostic value for breast cancer has been analyzed in several studies.
Aim. To evaluate the prognostic value of FOXA1 in patients with T1–2N0M0 breast cancer.
Materials and methods. We measured FOXA1 expression in tumor cells of patients with hormone-dependent and hormone-independent breast cancer using the method developed by us (patent No. RU2748716C1 dated 03.06.2020). We

performed immunohistochemical examination of tumor tissue using specific antibodies for staining. The Allred scale was used for results interpretation (to assess the number of cells with stained nuclei and the intensity of their staining). Then the total Allred score was calculated and used as a prognostic parameter. Patients with the Allred score between 4 and 8 had a favorable prognosis. We followed up patients in the groups and evaluated their survival. A univariate analysis was used to assess the risk of lethal outcome depending on the level of FOXA1 expression.

Results. In 75 % of patients with hormone-dependent and 82 % of patients with hormone-independent breast cancer (stages T1–2, N0 in both groups), the prognostic parameter measured using the Allred scale ranged between 4 and 8 points; their 10-year overall survival was 93 % and 92 %, respectively.

Conclusion. Our findings suggest high accuracy of our method for breast cancer prognosis. It can be used for breast cancer prognosis in early stages (T1–2, N0) and expands the range of techniques for breast cancer prognosis.

Keywords: breast cancer, breast cancer prognosis, prognostic markers, FOXA1, predicted overall survival

For citation: Paltuev R.M., Kudaybergenova A.G., Semiglazov V.F. et al. Prognostic value of FOXA1 in patients with T1–2N0M0 breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2): 82–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-82-88

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание в женской популяции. В России РМЖ является ведущей онкологической патологией (22,1 %) и основной причиной смерти от злокачественных новообразований у женского населения (15,8 %) [1].

Рак молочной железы представляет собой гетерогенную группу опухолей с различными гистологическими формами, молекулярными свойствами и клиническими особенностями. Анализ этих параметров на индивидуальном уровне должен улучшать результаты лечения пациентов и, соответственно, качество жизни и выживаемость [2–5].

Активно развивающимся направлением современной онкологии является индивидуализация лечения РМЖ на основе анализа прогностических и/или предиктивных маркеров. Персонализированный подход позволяет не только повысить эффективность лечения и качество жизни пациентов, но и снизить затраты на оказание медицинской помощи за счет выбора оптимальной схемы лечения [6].

В настоящее время лечение РМЖ опирается лишь на ряд клинико-морфологических прогностических факторов и ограниченное число предиктивных биомаркеров. Для практического здравоохранения представляют важность новые научные данные, практические рекомендации и разработки в данной области.

В настоящее время активно ведутся исследования новых биологических маркеров РМЖ с целью их использования в качестве прогностических факторов в способах прогнозирования РМЖ. Под прогнозом РМЖ понимается вероятностная оценка исхода заболевания у больных РМЖ, в том числе ожидаемая общая выживаемость.

Одним из актуальных прогностических маркеров и новой терапевтической мишенью является белок FOXA1, относящийся к транскрипционным факторам семейства вилочных головок. В ряде исследований установлено, что экспрессия FOXA1 наблюдается при многих видах злокачественных опухолей, включая РМЖ, а также то, что экспрессия FOXA1 ассоциирована с благоприятным прогнозом [7–10].

FOXA1 как член семейства транскрипционных факторов FOX экспрессируется в тканях печени, молочной, поджелудочной и предстательной желез, мочевого пузыря, толстой кишки и легкого. Белок способен соединяться с промоторами более 100 генов, участвующих в регуляции клеточных сигналов и клеточного цикла [11].

Продемонстрировано, что FOXA1 может функционировать и как индуктор, и как супрессор роста. В первом случае FOXA1 функционирует как инициирующий фактор, соединяющийся с хроматином, деконъюгирующий хроматин и способствующий присоединению эстрогеновых рецепторов (ЭР) к своим таргетным генам, таким как *TFF1* [12]. Помимо активности, модулирующей ЭР, FOXA1 также непосредственно связывается с промотором рецептора ЭР и необходим для экспрессии мРНК ЭР в клетках РМЖ [13]. Данные результаты свидетельствуют о том, что FOXA1 необходим не только для активности ЭР, но и для их экспрессии. Во втором случае для FOXA1 были обнаружены 2 механизма подавления роста: подавление метастатической прогрессии и дифференциальная регуляция ЭР-зависимого сигнального пути [11]. Таким образом, роль FOXA1 при РМЖ двойственна: белок имеет свойство опухолевого промотора на начальных стадиях заболевания и опухолевого супрессора при более поздних стадиях.

Хотя все факторы, способствующие повышению активности ЭР, могут считаться негативными для опухолевого роста, FOXA1 не попадает в данную категорию [14]. В связи со сложным взаимодействием между ЭР и ассоциированными сигнальными путями пересечение между FOXA1 и ЭР способствует в большей степени экспрессии генов, ассоциированных с дифференцировкой, нежели экспрессии генов, ассоциированных

с пролиферацией [14]. Таким образом, FOXA1 может способствовать возникновению высокодифференцированного РМЖ с высокой экспрессией ЭР, что является положительным прогностическим фактором при РМЖ. В дополнение к этому экспрессия FOXA1 является обязательным фактором ответа на тамоксифен даже в тех случаях, когда имеется резистентность [15].

Клиническая значимость экспрессии белка FOXA1 изучалась в различных когортах пациентов. В здоровой ткани молочной железы экспрессия FOXA1 наблюдается в ядрах небольшого количества люминальных клеток и отсутствует в цитоплазме. Экспрессия в опухолевых клетках варьирует от низкой (11,5 %) до высокой (55,1 %). Частота выявления экспрессии FOXA1 в опухоли находится в диапазоне 41,51–85,90 %, медиана частоты составляет 77,97 % [16].

Высокая экспрессия FOXA1 значимо коррелирует с благоприятным прогнозом независимо от уровня Ki-67 при гормоноположительном РМЖ. В когорте больных гормоноположительным HER2-отрицательным РМЖ с высокой экспрессией FOXA1 не наблюдалось статистически значимых различий в безрецидивной выживаемости между теми больными, которые проходили адъювантную гормонотерапию, и теми, которые проходили адъювантную химиотерапию с последующей гормонотерапией [17]. Такие результаты позволяют предположить, что FOXA1 служит полезным маркером для выявления пациентов с благоприятным прогнозом при гормоноположительном HER2-отрицательном РМЖ, которые не нуждаются в проведении адъювантной химиотерапии.

В исследовании M. Kawase и соавт. была проанализирована экспрессия FOXA1 наряду с другими прогностическими факторами (ЭР и Ki-67) до и после лечения с целью изучения прогностической и предиктивной значимости у больных ЭР-положительным HER2-отрицательным ранним РМЖ, проходивших неоадъювантную химиотерапию в антрациклин- и таксансодержащих режимах. Значимого снижения экспрессии FOXA1 на фоне неоадъювантной химиотерапии, в отличие от остальных параметров, не наблюдалось. Высокая экспрессия FOXA1 в постнеоадъювантных образцах опухоли демонстрировала значимую корреляцию с увеличением безрецидивной выживаемости [9].

C. Xu и соавт. провели ретроспективное исследование оценки предиктивной значимости FOXA1 для определения чувствительности опухоли к химиотерапии у больных РМЖ ($n = 123$), нуждавшихся в проведении неоадъювантного лечения. Выявлена значимая взаимосвязь между изменением экспрессии FOXA1 после неоадъювантной химиотерапии и химиочувствительностью ($p = 0,024$). При многофакторном анализе продемонстрировано, что экспрессия FOXA1 до проведения неоадъювантной химиотерапии является независимым предиктором химиочувствительности при ЭР-положительном люминальном РМЖ подтипа А ($p = 0,002$; относительный риск (ОР) 0,163; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,053–0,500 и $p = 0,002$; ОР 0,055; 95 % ДИ 0,008–0,353 соответственно). Кроме того, изменение экспрессии FOXA1 после неоадъювантной химиотерапии оказалось независимым предиктором химиочувствительности при люминальном подтипе В ($p = 0,012$; ОР 0,153; 95 % ДИ 0,035–0,665). Таким образом, уровень экспрессии FOXA1 может быть независимым предиктором ответа на химиотерапию [18].

J. Shou и соавт. выполнили крупный метаанализ для оценки прогностической значимости FOXA1 при РМЖ. Было изучено 9 крупных исследований, суммарно включавших 6386 больных РМЖ. В 5 исследованиях изучена безрецидивная выживаемость, в остальных – общая выживаемость. Метаанализ продемонстрировал, что высокая экспрессия FOXA1 положительно коррелировала с безрецидивной выживаемостью (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,23–0,81; $p < 0,05$) и общей выживаемостью (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,26–0,60; $p < 0,05$) у больных РМЖ, а также, что экспрессия FOXA1 отрицательно коррелирует со статусом HER2. Результаты свидетельствуют о том, что высокая экспрессия FOXA1 связана с благоприятным результатом лечения РМЖ [19].

Прогностическая значимость FOXA1 в отношении РМЖ отмечается и в других работах [20, 21].

В связи с вышесказанным разработка способов прогнозирования РМЖ, основанных на определении уровня экспрессии белка FOXA1 в ядрах опухолевых клеток у пациентов с диагнозом РМЖ, представляется важной задачей.

Известен способ прогнозирования выживаемости больных РМЖ [22], который включает определение уровня экспрессии белка FOXA1 в ядрах опухолевых клетках с последующим использованием полученных данных для прогностической оценки выживаемости больных. При этом уровень экспрессии белка FOXA1 определяют, в частности, путем иммуногистохимического исследования гистологического препарата опухоли, в ходе которого проводят специфичную для указанного белка реакцию с антителами, вызывающими его окрашивание, затем осуществляют оценку уровня экспрессии белка FOXA1 с использованием системы оценки, учитывающей количество окрашенных клеток и интенсивность их окраски. В указанной системе процент ядерного окрашивания клеток классифицируют как «0», если окрашивание не наблюдается, «1» – при окрашивании 1–10 % опухолевых клеток, «2» – при 11–20 % и так далее до максимальной оценки «10». Интенсивность окрашивания оценивают как «1+», «2+» и «3+» для слабого, умеренного и сильного окрашивания соответственно. Числовую оценку (S) определяют как произведение процента (P)

и интенсивности (I) ядерной экспрессии (S = P × I). При значении указанного параметра <3 опухоль расценивают как отрицательную в отношении FOXA1, а при значении >3 – как положительную в отношении указанного фактора. Для больных с FOXA1-положительным типом опухоли прогноз считается благоприятным.

Однако применение данного способа прогноза РМЖ ограничено кругом больных с гормонозависимым типом опухоли. Расширение арсенала способов прогноза РМЖ остается актуальной задачей.

Цель исследования – оценить прогностические возможности FOXA1 при РМЖ T1–2N0M0.

Материалы и методы

Оценку прогностических возможностей FOXA1 проводили путем определения экспрессии данного белка в опухолевых клетках больных РМЖ гормонозависимого и гормононезависимого типов с помощью разработанного нами способа и последующего наблюдения за соответствующими группами пациентов.

Разработанный нами способ прогнозирования РМЖ (патент № RU 2748716 C1 от 03.06.2020) [23] основан на оценке экспрессии белка FOXA1 в опухолевых клетках в ходе иммуногистохимического исследования гистологического препарата с использованием балльной шкалы Allred (Олреда). Способ осуществляют следующим образом:

1) проводят микроскопическое исследование гистологических препаратов, приготовленных из образцов опухоли, отобранных у пациентов с диагнозом РМЖ (биоптаты или материал хирургической резекции). Предпочтительно использовать гистологические препараты, приготовленные в виде тонких срезов (3–4 мкм) из фиксированных в парафине образцов опухолевой ткани (парафиновый блок) и окрашенных гематоксилином и эозином, но могут быть использованы и другие виды препаратов, приготовленных по известным в области гистологии методикам;
2) обрабатывают исследуемый препарат сывороткой, содержащей антитела к белку FOXA1, в частности используют кроличьи моноклональные антитела (клон EP277) в разведении 1:100;
3) определяют прогностический параметр, а именно уровень экспрессии белка FOXA1, с использованием балльной шкалы Allred. При значении указанного параметра от 4 до 8 баллов прогноз оценивают как благоприятный (при котором выживаемость пациента составляет 10 и более лет).

Шкала Allred [24] предназначена преимущественно для оценки уровня экспрессии стероидных гормонов с целью выработки рекомендаций по тактике лечения больных с диагнозом РМЖ. Данная шкала предполагает определение 2 характеристик: доля клеток с окрашенными ядрами (процент положительных клеток) и интенсивность их окрашивания. Затем на основе этих показателей рассчитывают суммарный балл, используемый в качестве оценочного параметра. Процент положительных клеток оценивается от 0 до 5 баллов, а интенсивность окрашивания – от 0 до 3 баллов.

Реализация предложенного способа основана на использовании автоматизированных приемов обработки и анализа цифровых изображений исследуемых гистологических препаратов с помощью компьютерных программ. Для осуществления способа используют аппаратуру, способную обеспечить получение цифрового (виртуального) микроскопического изображения гистологического препарата, обработку и анализ изображения, снабженную пакетом программ, обеспечивающих подсчет количества клеток с окрашенными ядрами, оценку интенсивности их окраски и подсчет суммарного балла. В частности, может быть использована система Pannoramic 250 (3DHISTECH) (www.3dhistech.com), снабженная пакетом программ Pannoramic Nuclear Quant.

Гистологические и иммуногистохимические исследования были проведены в лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Следует отметить, что данный способ был предложен по результатам длительных исследований и анализа полученных данных: 1) ретроспективного анализа анамнестических, клинических, патоморфологических и иммуногистохимических данных пациенток с РМЖ, полученных из объединенного канцер-регистра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России за 2000–2012 гг.; 2) гистологических и иммуногистохимических исследований архивного материала из парафиновых блоков опухолей исследуемой популяции больных T1–2N0M0 РМЖ (n = 1216) с окрашиванием антителами как к широко использующимся маркерам, так и к малоизученным (в том числе к FOXA1); 3) расчета показателей безрецидивной и общей выживаемости (о способах получения данных см. [25]); 4) анализа распределения прогностических и предиктивных маркеров РМЖ в зависимости от возраста и степени злокачественности опухоли; 5) статистической обработки полученных данных. Информация о проведенных исследованиях представлена в работе [25].

С целью оценки возможности определения прогноза РМЖ с использованием данного способа осуществляли наблюдение за 394 больными с диагнозом РМЖ гормонозависимого типа (стадии T1–2, N0) и 257 больными с диагнозом РМЖ гормононезависимого типа (стадии T1–2, N0). После оперативного лечения проводили исследование гистологических препаратов, приготовленных из образцов опухоли, полученных при ее хирургической резекции. В результате

гистологического исследования для каждого пациента осуществляли оценку уровня экспрессии белка FOXA1 в опухолевых клетках, определяли значение прогностического параметра с использованием шкалы Allred, как указано выше.

Наблюдение осуществляли на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Кроме того, проведен однофакторный анализ влияния уровня экспрессии FOXA1 на риск летального исхода через 5 и 10 лет.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

Результаты

Шкала Allred широко применяется в онкологии для оценки иммуногистохимических маркеров с ядерной экспрессией и обладает высокой воспроизводимостью как при визуальной оценке, так и при использовании современных автоматизированных систем анализа цитологических препаратов; это позволило успешно адаптировать указанные системы и необходимые для их работы прикладные программы без существенной их доработки для определения уровня экспрессии белка FOXA1 в предложенном нами способе прогноза РМЖ.

Как показали исследования, предлагаемый критерий применим на ранних стадиях заболевания (T1–2, N0) для всех молекулярных подтипов РМЖ, в том числе и для гормононезависимых видов опухолей.

Из 394 наблюдаемых больных с диагнозом РМЖ гормонозависимого типа (стадии T1–2, N0), у которых оценивали уровень экспрессии белка FOXA1 в опухолевых клетках, у 296 (75 %) указанный параметр имел значение от 4 до 8 баллов.

За 10 лет общая выживаемость больных в данной группе составила 93 %, что при РМЖ указанного молекулярного типа (стадии T1–2, N0) считается статистически благоприятной группой.

У 211 (82 %) из 257 наблюдаемых больных с диагнозом РМЖ гормононезависимого типа (стадии T1–2, N0), у которых аналогичным образом оценивали уровень экспрессии белка FOXA1 в опухолевых клетках, анализируемый прогностический параметр имел значение от 4 до 8 баллов.

За 10 лет общая выживаемость больных в данной группе составила 92 %, что при РМЖ указанного типа (стадии T1–2, N0) считается статистически благоприятной группой.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой вероятности прогнозирования РМЖ при использовании описанного выше способа.

Следует отметить, что реализация способа основана на использовании автоматизированных приемов обработки и анализа цифровых изображений гистологических препаратов с помощью компьютерных программ. При этом не требуется осуществления сложных трудоемких манипуляций с исследуемым материалом и использования дорогостоящих препаратов и специального оборудования. Процедура определения прогностического параметра является практически оператор-независимой, что повышает точность и объективность способа. Таким образом, техническим результатом предложенного способа является возможность осуществления прогнозирования РМЖ.

Результаты однофакторного анализа влияния уровня экспрессии FOXA1 на риск летального исхода при РМЖ также служат подтверждением возможности использования такого маркера, как FOXA1, для прогнозирования исхода РМЖ на протяжении 5 и 10 лет (см. таблицу).

Заключение

Активно развивающимся направлением современной онкологии является индивидуализация лечения РМЖ на основе анализа прогностических и/или предиктивных маркеров, что позволяет не только повысить эффективность терапии и качество жизни

Однофакторный анализ влияния уровня экспрессии FOXA1 на риск летального исхода при раке молочной железы через 5 и 10 лет
Univariate analysis of the impact of FOXA1 expression on the risk of lethal outcome in breast cancer patients after 5 and 10 years

Показатель Parameter	Наступление летального исхода, частота (риск, %) Frequency of lethal outcome (risk, %)		Изменение риска (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)	Относительный риск (95 % доверительный интервал) Relative risk (95 % confidence interval)	*p*
	Фактора нет* No factor*	Фактор есть* Factor is present*			
Летальный исход через 5 лет Lethal outcome in 5 years	17 (2,9)	7 (7,6)	4,7 (–0,9; 10,3)	2,6 (1,11; 6,10)	0,0244
Летальный исход через 10 лет Lethal outcome in 10 years	74 (12,7)	15 (16,3)	3,6 (–4,5; 11,6)	1,28 (0,77; 2,13)	0,3479

**Оцениваемый фактор влияния – уровень экспрессии FOXA1 <8,0.*
**Risk factor analyzed: FOXA1 expression <8.0.*

пациентов, но и снизить затраты на оказание медицинской помощи за счет выбора оптимальной схемы лечения. Все более актуальным становится изучение новых биологических маркеров РМЖ с целью их использования в качестве прогностических факторов в способах прогнозирования РМЖ. Одним из таких маркеров и новой терапевтической мишенью является белок FOXA1, прогностическая значимость которого в отношении РМЖ отмечена в ряде исследований.

Нами разработан способ прогнозирования РМЖ, предполагающий иммуногистохимическое исследование гистологического препарата из ткани опухоли, в ходе которого определяют уровень экспрессии белка FOXA1 в опухолевых клетках, а в качестве системы оценки уровня экспрессии белка FOXA1 используют балльную шкалу Allred. При значении определяемого параметра от 4 до 8 баллов прогноз оценивают как благоприятный. Благоприятным прогнозом считают выживаемость пациента 10 и более лет.

Определение экспрессии белка FOXA1 и последующее наблюдение за больными с диагнозом РМЖ (стадии T1–2, N0) показало, что у большинства наблюдаемых пациентов с РМЖ гормонозависимого и гормононезависимого типов (75 и 82 % соответственно) значение прогностического параметра, определенного по шкале Allred, составило от 4 до 8 баллов; 10-летняя общая выживаемость в данных группах больных составила 93 и 92 % соответственно. Данные результаты свидетельствуют о высокой вероятности прогноза РМЖ при использовании описанного способа.

Разработанный способ может быть использован для определения прогноза РМЖ на ранних стадиях заболевания (T1–2, N0) и расширяет спектр способов прогнозирования РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 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, 2022. 252 с.
Situation with cancer care in Russia in 2021 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p. (In Russ.)
2. Kim T.M., Yang I.S., Seung B.J. et al. Cross-species oncogenic signatures of breast cancer in canine mammary tumors. Nat Commun 2020;11(1):3616. DOI: 10.1038/s41467-020-17458-0
3. Lee J.L., Ekambaram P., Carleton N. M. et al. MALT1 is a targetable driver of epithelial-to-mesenchymal transition in claudin-low, triple-negative breast cancer. Molecular Cancer Res 2022;20(3):373–86. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-21-0208
4. Tabariès S., McNulty A., Ouellet V. Afadin cooperates with Claudin-2 to promote breast cancer metastasis. Genes Devel 2019;33(3–4):180–93. DOI: 10.1101/gad.319194.118
5. Tabariès S., Annis M.G., Lazaris A. et al. Claudin-2 promotes colorectal cancer liver metastasis and is a biomarker of the replacement type growth pattern. Commun Biol 2021;4(1):657. DOI: 10.1038/s42003-021-02189-9
6. De Lima M.A.G., Clemons M., Katwyk S.V. Cost analysis of using Magee scores as a surrogate of Oncotype DX for adjuvant treatment decisions in women with early breast cancer. Eval Clin Pract 2020;26(3):889–92. DOI: 10.1111/jep.13223
7. Hisamatsu Y., Tokunaga E., Yamashita N. et al. Impact of FOXA1 expression on the prognosis of patients with hormone receptor-positive breast cancer. Ann Surg Oncol 2012;4(19):1145–52. DOI: 10.1245/s10434-011-2094-4
8. Ijichi N., Shigekawa T., Ikeda K. Association of double-positive FOXA1 and FOXP1 immunoreactivities with favorable prognosis of tamoxifen-treated breast cancer patients. Hormones Cancer 2012;4(3):147–59. DOI: 10.1007/s12672-012-0111-0
9. Kawase M., Toyama T., Takahashi S. FOXA1 expression after neoadjuvant chemotherapy is a prognostic marker in estrogen receptor-positive breast cancer. Breast Cancer 2015;3(22):308–16. DOI: 10.1007/s12282-013-0482-2
10. Liu N., Niu Y., Wang S.-L. et al. Diagnostic and prognostic significance of FOXA1 expression in molecular subtypes of breast invasive ductal carcinomas. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2010;20(90):1403–7.
11. Wolf I., Bose S., Williamson E.A. et al. FOXA1: Growth inhibitor and a favorable prognostic factor in human breast cancer. Int J Cancer 2007;5(120):1013–22. DOI: 10.1002/ijc.22389
12. Beck S., Sommer P., dos Santos E. et al. Silva Hepatocyte nuclear factor 3 (winged helix domain) activates trefoil factor gene TFF1 through a binding motif adjacent to the TATAA box. DNA Cell Biol 1999;2 (18):157–64. DOI: 10.1089/104454999315547
13. Bernardo G.M., Bebek G., Ginther C.L. FOXA1 represses the molecular phenotype of basal breast cancer cells. Oncogene 2013;5(32):554–63. DOI: 10.1038/onc.2012.62
14. Nakshatri H., Badve S. FOXA1 as a therapeutic target for breast cancer. Exp Opin Ther Targ 2007;4 (11):507–14. DOI: 10.1517/14728222.11.4.507
15. Hurtado A., Holmes K.A., Ross-Innes C.S. et al. FOXA1 is a key determinant of estrogen receptor function and endocrine response. Nat Genet 2011;1(43):27–33. DOI: 10.1038/ng.730
16. Badve S., Turbin D., Thorat M.A. et al. FOXA1 expression in breast cancer – correlation with luminal subtype A and survival. Clin Cancer Res 2007;15 Pt 1(13):4415–21. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0122
17. Yerushalmi R., Woods R., Ravdin M. et al. Ki-67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. Lancet Oncol 2010;2(11): 174–83. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70262-1
18. Xu C., Wei Q., Guo J. et al. FOXA1 expression significantly predict response to chemotherapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients. Ann Surg Oncol 2015;6 (22):2034–9. DOI: 10.1245/s10434-014-4313-2
19. Shou J., Lai Y., Xu J. et al. Prognostic value of FOXA1 in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Breast 2016;(27):35–43. DOI: 10.1016/j.breast.2016.02.009
20. Вторушин С.В., Васильченко Д.В., Крахмаль Н.В., Паталяк С.В. Связь GATA3, FOXA1, ELF5 с клинико-морфологическими параметрами люминального рака молочной железы. Journal of Siberian Medical Sciences 2019;(4):62–74.
Vtorushin S.V., Vasilchenko D.V., Krakhmal N.V., Patalyak S.V. Association between GTA3, FOXA1, ELF5 and clinical and

morphological parameters of luminal breast cancer. Journal of Siberian Medical Sciences 2019;(4):62–74. (In Russ.)
21. Палтуев Р.М. Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Клиническое значение определения новых маркеров рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(2):10–29. DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-10-29
Paltuev R.M. Biological rationale for a patients-specific approach in the treatment of breast cancer. Clinical value of novel biomarkers of breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(2):10–29. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-2-10-29
22. Badve S., Nakshatri H. Cancer therapy prognosis. Available at: https://patents.google.com/patent/US20100068717A1/en?oq=US+2010068717.
23. Палтуев Р.М., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф. и др. Способ прогноза рака молочной железы. Патент на изобретение № RU2748716C1 от 03.06.2020.
Paltuev R.M., Kudaybergenova A.G., Semiglazov V.F. et al. A method for predicting breast cancer. Patent for invention No. RU2748716C1 dated 03.06.2020. (In Russ.)
24. Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M. et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. Modern Pathol 1998;11(2):155–68.
25. 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
Paltuev R.M., Kudaybergenova A.G., Semiglazov V.F. et al. Prognostic and predictive capacity of the developed 100-point scale in patients with T1–2N0M0 breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(1):56–68. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-56-68

Вклад авторов
Р.М. Палтуев: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
А.Г. Кудайбергенова: проведение иммуногистохимических исследований;
В.Ф. Семиглазов, А.В. Комяхов, А.И. Целуйко: сбор данных для анализа, анализ полученных данных.
Authors' contributions
R.M. Paltuev: research design development, data collection for analysis, analysis of the data obtained, article writing;
A.G. Kudaybergenova: immunohistochemical studies;
V.F. Semiglazov, A.V. Komyakhov, A.I. Tseluyko: 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
А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: https://orcid.org/00000-0002-6598-1669

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
Compliance with patient rights and rules of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 19.06.2023. **Принята к публикации:** 18.07.2023.
Article submitted: 19.06.2023. **Accepted for publication:** 18.07.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-89-93

CC BY 4.0

Прогностические возможности CD4+ при раке молочной железы T1–2N0M0

Р.М. Палтуев, А.Г. Кудайбергенова, В.Ф. Семиглазов, А.В. Комяхов, А.И. Целуйко

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*

Цель исследования – оценить прогностические возможности CD4+ при раке молочной железы (РМЖ) T1–2N0M0.
Материалы и методы. Осуществляли количественную оценку CD4+-Т-лимфоцитов в стромальных клетках опухоли и определяли прогностический параметр в соответствии с разработанным нами способом (патент № RU2697709C1 от 19.08.2019) у 394 пациентов с диагнозом инфильтративного РМЖ. Выживаемость пациентов в анализируемой группе оценена на протяжении периода 10 лет.
В работе был использован архивный материал из парафиновых блоков «таргетной группы» для методик молекулярно-генетического профилирования (T1–2N0M0, 1118 больных, 2000–2009 гг.). Осуществляли сканирование окрашенного гематоксилином и эозином гистологического препарата, выделяли центральную и периферическую зоны опухоли. Для идентификации $CD4^+$-Т-лимфоцитов проводили иммуногистохимическое исследование препаратов, полученных с кроличьими моноклональными антителами к CD4. После повторного сканирования гистологических и иммуногистохимических препаратов, совмещения различных иммуногистохимических окрасок проводили подсчет клеточной плотности в опухолевом и стромальном компонентах в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином и CD4. Для дальнейших расчетов использовали данные, полученные в результате приведенного к 1 $мм^2$ числа стромальных клеток (по окрашенному гематоксилином и эозином препарату), так называемую клеточную плотность на расчетное число $CD4^+$-окрашенных клеток (клеточная площадь × доля $CD4^+$-клеток в процентах). Полученное отношение используют для прогностической оценки исхода РМЖ: при его значении ≤50 % прогноз оценивают как благоприятный (при котором выживаемость пациента составляет 10 и более лет).
Результаты. У 296 (75 %) из 394 наблюдаемых больных содержание $CD4^+$-Т-лимфоцитов в стромальных клетках опухоли составляло ≤50 %. За 10 лет общая выживаемость больных в данной группе составила 93 %, что при РМЖ (стадии T1–2, N0) считается статистически благоприятной группой. У 98 (25 %) из 394 наблюдаемых больных указанное содержание $CD4^+$-Т-лимфоцитов составляло >50 %. За 10 лет общая выживаемость больных в данной группе составила 82 %, что при РМЖ (стадии T1–2, N0) считается статистически неблагоприятной группой.
Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой достоверности прогноза РМЖ на основании количественной оценки $CD4^+$-Т-лимфоцитов в стромальных клетках опухоли. Разработанный способ может быть использован для определения прогноза РМЖ на ранних стадиях заболевания (T1–2, N0).

Ключевые слова: прогноз рака молочной железы, прогностический параметр, инфильтрирующие опухоль лимфоциты, иммунокомпетентные клетки, $CD4^+$-Т-лимфоциты

Для цитирования: Палтуев Р.М., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф. и др. Прогностические возможности $CD4^+$ при раке молочной железы T1–2N0M0. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):89–93. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-89-93

Prognostic value of $CD4^+$ in patients with T1–2N0M0 breast cancer

R.M. Paltuev, A.G. Kudaybergenova, V.F. Semiglazov, A.V. Komyakhov, A.I. Tseluyko

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*

Aim. To evaluate the prognostic value of $CD4^+$ in patients with T1–2N0M0 breast cancer.
Materials and methods. We performed a quantitative assessment of $CD4^+$ T-lymphocytes in tumor stromal cells and determined the prognostic parameter using the method developed by us (patent No. RU2697709C1 dated 19.08.2019)

in 394 patients diagnosed with infiltrative breast cancer. Survival of patients in the analyzed group was assessed over a period of 10 years.

Archival material from paraffin blocks of the «target group» was used in the work for molecular genetic profiling techniques (T1–2N0M0, 1118 patients, 2000–2009). A histological preparation stained with hematoxylin and eosin was scanned, and the central and peripheral zones of the tumor were isolated. To identify $CD4^+$ T-lymphocytes, the immunohistochemical study of preparations obtained with rabbit anti-CD4 monoclonal antibodies was performed. After rescanning histological and immunohistochemical preparations, combining different immunohistochemical stains, the cell density in the tumor and stromal components was calculated in preparations stained with hematoxylin and eosin and CD4. For further calculations, we used the data obtained as a result of the number of stromal cells reduced to 1 mm^2 (according to the preparation stained with hematoxylin and eosin), the so-called cell density per calculated number of $CD4^+$-stained cells (cell area × proportion of $CD4^+$ cells in percentages). The resulting ratio is used to predict the outcome of breast cancer: if its value is ≤50 %, the prognosis is assessed as favorable (in which the patient's survival is 10 years or more).

Results. In 296 (75 %) of 394 observed patients, the proportion of $CD4^+$ T-lymphocytes in tumor stromal cells was ≤50 %. Over 10 years, the overall survival of patients in this group was 93 %, which is considered a statistically favorable group for breast cancer (stages T1–2, N0). In 98 (25 %) of 394 observed patients, the proportion of $CD4^+$ T-lymphocytes in tumor stromal cells was >50 %. Over 10 years, the overall survival of patients in this group was 82 %, which is considered a statistically unfavorable group for breast cancer (stages T1–2, N0).

Conclusion. Our findings suggest high accuracy of our method of breast cancer prognosis based on the quantitative assessment of $CD4^+$ T-lymphocytes in tumor stromal cells. It can be used for breast cancer prognosis in early stages (T1–2, N0).

Keywords: breast cancer prognosis, prognostic parameter, tumor-infiltrating lymphocytes, immunocompetent cells, CD4+-T-lymphocytes

For citation: Paltuev R.M., Kudaybergenova A.G., Semiglazov V.F. et al. Prognostic value of $CD4^+$ in patients with T1–2N0M0 breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):89–93. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-89-93

Введение

В настоящее время известно, что биологическое поведение злокачественной опухоли, которое характеризует скорость ее роста, способность к инвазии и распространению, зависит от многих факторов, связанных как с ее особенностями, так и с эффективностью или неэффективностью системных защитных механизмов, среди которых важное место занимают иммунные.

Актуальной задачей онкологии остается поиск новых подходов к прогнозированию течения заболевания с использованием параметров, учитывающих качественный и количественный состав иммунокомпетентных клеток, в частности различных видов Т-лимфоцитов и их субпопуляций.

Лейкоциты, инфильтрирующие опухоль, детально изучены при различных злокачественных новообразованиях. Фактически они представляют собой гетерогенную популяцию клеток (CD8-, CD4-, B-, NK-клеток, макрофагов и пр.), которые могут как подавлять прогрессирование опухоли, так и способствовать ее прогрессированию [1].

Лимфоцитарная инфильтрация наиболее характерна для HER2-положительного и трижды негативного рака молочной железы (РМЖ). Выделяют внутриопухолевую и стромальную лимфоцитарную инфильтрацию [2]. Ряд фактов свидетельствует о значимой взаимосвязи лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (особенно стромальных), со снижением риска рецидива заболевания и смертности как при HER2-положительном [3], так и при трижды негативном РМЖ [2].

Связь количества и плотности инфильтрирующих опухоль лимфоцитов с выживаемостью и риском рецидива заболевания продемонстрирована во многих исследованиях (см., например, [4–6]).

Т-лимфоциты, в том числе $CD4^+$ (регуляторные), являются одними из ключевых участников клеточного звена иммунитета у больных РМЖ, их прогностическая и предиктивная значимость установлена в целом ряде исследований [7–13].

Международная рабочая группа по изучению инфильтрирующих опухоль лимфоцитов выпустила рекомендации по их оценке при РМЖ [1]. Согласно данным рекомендациям для оценки плотности инфильтрирующих опухоль лимфоцитов следует изучать в первую очередь строму. Стромальные лимфоциты – это лимфоциты, располагающиеся в строме между опухолевыми клетками и не контактирующие с ними непосредственно. Определение стромальных инфильтрирующих опухоль лимфоцитов является практически более обоснованным в силу их преобладания над внутриопухолевыми, относительной легкости подсчета, а также ввиду прогностической значимости именно стромальных лимфоцитов [1].

Следует отметить, что индивидуализация лечения РМЖ на основе анализа прогностических и/или предиктивных маркеров является важным и активно развивающимся направлением современной онкологии.

Персонализированный подход позволяет повысить эффективность терапии, а также снизить затраты на оказание медицинской помощи за счет выбора оптимальной схемы лечения. В то же время в практическом здравоохранении исследования биомаркеров при РМЖ до сих пор не получили широкого применения из-за высокой стоимости и сложности.

Так, известен способ прогнозирования 5-летней выживаемости пациенток с инфильтративным РМЖ [14], основанный на определении суммарного балла злокачественности, учитывающего в том числе степень лимфогистиоцитарной инфильтрации по периферии опухолевого узла (в зоне инвазивного роста), о которой судят по количеству лимфоцитов в указанной области. Суммарный балл злокачественности определяют путем простого суммирования оцененных в баллах значений 6 микроморфологических параметров: степени дифференцировки, клеточного полиморфизма, митотической активности опухолевых клеток, характера инвазивного роста, степени лимфогистиоцитарной инфильтрации, наличия опухолевых эмболов в сосудах стромы. При значении суммарного балла ≤14 прогнозируют благоприятный исход заболевания с 95 % вероятностью, а при значении суммарного балла злокачественности ≥15 прогнозируют неблагоприятный исход заболевания.

Однако данный способ требует осуществления большого количества разноплановых микроскопических исследований, что обусловливает его сложность.

Еще один способ прогнозирования РМЖ [15] включает анализ количества инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов на основе статуса метилирования по меньшей мере 1 позиции CpG в 1 или нескольких генах для CD3γ, -δ, и -ε в образце опухоли, полученном от пациента. При этом большое количество инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов указывает на более низкую выживаемость у пациентов с РМЖ.

Способ является очень сложным и дорогостоящим, поскольку основан на осуществлении микроскопических генетических исследований, включающих большое количество манипуляций с биочипами, полученными из гистологического препарата, изготовленного из ткани опухоли. Кроме того, при данном способе не используется четкий количественный прогностический показатель, что снижает точность прогноза.

Таким образом, в настоящее время актуальным остается поиск более простых в исполнении и недорогостоящих способов прогнозирования РМЖ.

Нами предложен способ определения прогноза РМЖ с использованием нового критерия, основанного на количественной оценке субпопуляции $CD4^+$-Т-лимфоцитов в строме опухоли.

Цель исследования – оценить прогностические возможности $CD4^+$ при РМЖ Т1–2N0M0.

Материалы и методы

Осуществляли количественную оценку $CD4^+$-Т-лимфоцитов в стромальных клетках опухоли и определяли прогностический параметр в соответствии с разработанным нами способом (патент № 2697709C1 от 19.08.2019 [16]) у 394 пациентов с диагнозом инфильтративного РМЖ. Выживаемость пациентов в анализируемой группе оценена на протяжении периода 10 лет.

В работе был использован архивный материал из парафиновых блоков «таргетной группы» для методик молекулярно-генетического профилирования (Т1–2N0M0, всего 1118 больных, 2000–2009 гг.). После сканирования стандартного окрашенного гематоксилином и эозином гистологического препарата и разметки зон интереса, включавших опухоль в центральной и периферической зонах, были сформированы соответствующие гистологическим препаратам блоки-доноры, залиты в блоки-реципиенты, и сформированы тканевые матрицы. Затем для идентификации $CD4^+$-Т-лимфоцитов проводилось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование препаратов, полученных с ТМА (тканевые матрицы) кроличьими моноклональными антителами к CD4 (клон SP35, CONFIRM Ventana).

Полученные гистологические и ИГХ-препараты повторно сканировали с помощью системы Panoramic 250 (3DHISTECH, Венгрия) (https://www.3dhistech.com), совмещали различные ИГХ-окраски с помощью программного пакета TMA-module (3DHISTECH) и проводили подсчет клеточной плотности в опухолевом и стромальном компонентах с помощью программного модуля CellQuant (3DHISTECH) в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином и CD4. Полученные значения: общее число клеток, общее число клеток с пересчетом на единицу площади (1 мм^2), число стромальных и опухолевых клеток отдельно с пересчетом на единицу площади и доля CD4-окрашенных клеток в процентах. Эти данные вносили в таблицу для статистической обработки.

В итоге для дальнейших расчетов использовали данные, полученные в результате приведенного к 1 мм^2 числа стромальных клеток (по окрашенному гематоксилином и эозином препарату), так называемую клеточную плотность на расчетное число $CD4^+$-окрашенных клеток (клеточная площадь × доля $CD4^+$-клеток в процентах).

Полученное отношение используют для прогностической оценки исхода РМЖ: при его значении ≤50 % прогноз оценивают как благоприятный (при котором выживаемость пациента составляет 10 и более лет).

Следует отметить, что вышеуказанный критерий был установлен на основании статистической обработки результатов микроскопического исследования

гистологических препаратов, и предлагаемый критерий применим для всех подтипов РМЖ [17].

Реализация данного способа исследования $CD4^+$-Т-лимфоцитов основана на использовании автоматизированных приемов обработки и анализа цифровых изображений гистологических препаратов с помощью компьютерных программ. При этом не требуется осуществления сложных трудоемких манипуляций с исследуемым материалом и применения дорогостоящих препаратов и специального оборудования. Процедура определения прогностического параметра является практически оператор-независимой, что повышает точность и объективность способа.

Гистологические и иммуногистохимические исследования были проведены в лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

Результаты

У 296 (75 %) из 394 наблюдаемых больных содержание $CD4^+$-Т-лимфоцитов в стромальных клетках опухоли составляло ≤50 %. За 10 лет общая выживаемость больных в данной группе составила 93 %, что при РМЖ (стадии Т1–2, N0) считается статистически благоприятной группой.

У 98 (25 %) из 394 наблюдаемых больных указанное содержание $CD4^+$-Т-лимфоцитов составляло >50 %. За 10 лет общая выживаемость больных в данной группе составила 82 %, что при РМЖ (стадии Т1–2, N0) считается статистически неблагоприятной группой.

Данные результаты свидетельствуют о высокой достоверности прогноза РМЖ, определенного на основании количественной оценки $CD4^+$-Т-лимфоцитов в стромальных клетках опухоли.

Заключение

В настоящее время актуальным остается поиск более простых в исполнении способов прогноза РМЖ, в том числе с использованием параметров, учитывающих качественный и количественный состав иммунокомпетентных клеток.

Нами предложен способ прогнозирования РМЖ с использованием нового критерия, основанного на количественной оценке субпопуляции $CD4^+$-Т-лимфоцитов в строме опухоли, и оценены его прогностические возможности при РМЖ стадий Т1–2N0M0. Данный способ предполагает проведение микроскопического исследования гистологического препарата из опухоли пациента, в ходе которого идентифицируют инфильтрирующие опухоль $CD4^+$-Т-лимфоциты, оценивают их количество и используют полученные данные для прогностической оценки. Реализация этого способа прогноза основана на использовании автоматизированных приемов обработки и анализа цифровых изображений исследуемых гистологических препаратов с помощью компьютерных программ, процедура определения прогностического параметра является практически оператор-независимой, что повышает точность и объективность способа.

Результаты наблюдения за пациентами с диагнозом инфильтративного РМЖ (n = 394) позволяют сделать вывод о высокой достоверности прогноза РМЖ, определенного на основании количественной оценки $CD4^+$-Т-лимфоцитов в стромальных клетках опухоли. Разработанный способ может быть использован для прогнозирования РМЖ на ранних стадиях заболевания (Т1–2, N0).

Таким образом, использование предложенного прогностического параметра решает проблему упрощения и удешевления способа прогнозирования РМЖ при обеспечении высокой достоверности прогноза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Salgado R., Denkert C., Demaria S. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol 2015;2(26):259–71. DOI: 10.1093/annonc/mdu450
2. Loi S., Sirtaine N., Piette F. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. J Clin Oncol 2013;7(31):860–7. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.0902
3. Dieci M.V., Radosevic-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;Pt 2(52):16–25. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003
4. Dieci M.V., Criscitiello C., Goubar A. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: A retrospective multicenter study. Ann Oncol 2014;3(25):611–8. DOI: 10.1093/annonc/mdt556
5. Loi S., Michiels S., Salgado R. et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. Ann Oncol 2014;8(25):1544–50. DOI: 10.1093/annonc/mdu112
6. 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(Suppl 75):S1-06-S1-06.
7. De Jong V.M.T., Wang Y., Opdam M. et al. Prognostic value of tumor 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–S339. DOI: 10.1200/JCO.21.01536
8. Gao Z.H., Li C.X., Liu M. et al. 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
9. Jiang X., Shapiro D.J. The immune system and inflammation in breast cancer. Mol Cell Endocrinol 2014;1(382):673–82. DOI: 10.1016/j.mce.2013.06.003
10. Loi S., Michiels S., Loibl 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
11. 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;1(136):107–16. DOI: 10.1007/s10549-012-2245-8
12. 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
13. 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. Brit J Cancer 2013;10(109):2705–13. DOI: 10.1038/bjc.2013.634
14. Кометова В.В., Занкин В.В., Хайруллин Р.М., Родионов В.В. Способ прогнозирования пятилетней выживаемости пациенток с инфильтрирующим раком молочной железы путем определения суммарного балла злокачественности. Патент RU2547561C1 от 10.04.2015. Доступно по: https://patents.google.com/patent/RU2547561C1/ru.
Kometova V.V., Zankin V.V., Khayrullin R.M., Rodionov V.V. A method for predicting the five-year survival rate of patients with infiltrating breast cancer by determining the total malignancy score. Patent RU2547561C1 dated 10.04.2015. Available at: https://patents.google.com/patent/RU2547561C1/en. (In Russ.)
15. Olek S., Schwachula T., Baron U. Method for determining cancer patient survival based on analyzing tumor infiltrating overall T-lymphocytes. Available at: https://patents.google.com/patent/US20130260378A1/en?oq=US2013260378.
16. Палтуев Р.М., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф. и др. Способ прогноза рака молочной железы. Патент RU2697709C1 от 19.08.2019.
Paltuev R.M., Kudaybergenova A.G., Semiglazov V.F. et al. Method for predicting breast cancer. Patent RU2697709C1 dated 19.08.2019. (In Russ.)
17. Палтуев Р.М., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В. Автоматизированный анализ клеточной плотности при раке молочной железы как дополнительный способ повысить объективность и достоверность прогноза рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2017;13(3):12–6. DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-3-12-16
Paltuev R.M., Kudaybergenova A.G., Semiglazov V.F., Komyakhov A.V. Automated analysis of cell density in breast cancer as an additional way to improve the objectivity and reliability of breast cancer prognosis. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2017;13(3):12–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-3-12-16

Вклад авторов
Р.М. Палтуев: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
А.Г. Кудайбергенова: проведение иммуногистохимических исследований;
В.Ф. Семиглазов, А.В. Комяхов, А.И. Целуйко: сбор данных для анализа, анализ полученных данных.
Authors' contributions
R.M. Paltuev: research design development, data collection for analysis, analysis of the data obtained, article writing;
A.G. Kudaybergenova: immunohistochemical studies;
V.F. Semiglazov, A.V. Komyakhov, A.I. Tseluyko: 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
А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: https://orcid.org/00000-0002-6598-1669

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
Compliance with patient rights and rules of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 26.06.2023. **Принята к публикации:** 25.07.2023.
Article submitted: 26.06.2023. **Accepted for publication:** 25.07.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-94-103

CC BY 4.0

Рак молочной железы у мужчин. Клинический опыт ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России

О.С. Ходорович, В.А. Солодкий, К.С. Астатурян, Т.В. Шерстнева, Л.Б. Канахина, В.О. Клешнева, А.А. Тащян, А.А. Калинина-Масри

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

Контакты: Алена Анатольевна Калинина-Масри *kalinina-masri@yandex.ru*

Интерес к раку молочной железы (РМЖ) у мужчин с каждым годом возрастает из-за увеличения распространенности этого заболевания. Однако отсутствие рандомизированных исследований РМЖ у мужчин объясняет необходимость привлечения внимания специалистов к этой проблеме. РМЖ у мужчин встречается в 100 раз реже, чем у женщин. За последние десятилетия отмечается повышение его частоты до 26 %. Низкая осведомленность врачей общей практики, а также мужской части населения, несвоевременное обращение к профильным специалистам являются причинами поздней диагностики заболевания. Рекомендации по лечению РМЖ у мужчин основаны на результатах исследований, проведенных у женщин с аналогичным диагнозом.

В период с января 2015 г. по сентябрь 2022 г. в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы с койками хирургии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России на обследовании и лечении находились 13 пациентов с диагнозом РМЖ. Возраст заболевших на момент обращения составлял от 58 до 75 лет, средний возраст – 63 года. У 2 (15 %) пациентов установлена 0 стадия РМЖ, у 4 (31 %) – Ia стадия, у 4 (31 %) – IIa стадия, у 1 (7,6 %) – IIb стадия, у 1 (7,7 %) – IIIb стадия, у 1 (7,6 %) – IIIc стадия. У 2 (15 %) пациентов проведена неоадъювантная, у 6 (46 %) – адъювантная полихимиотерапия. У 7 (54 %) пациентов выполнено хирургическое лечение без дальнейшей адъювантной полихимиотерапии. 6 (46 %) пациентам получили лучевую терапию. Эндокринотерапия была назначена всем 13 (100 %) пациентам. При обращении в клинику самыми частыми жалобами были появление уплотнения за соском, выделения из соска.

При диагностике РМЖ у мужчин используются такие же методы, как и при диагностике у женщин. Тактика лечения определяется индивидуально. Ранняя диагностика заболевания и своевременно назначенная терапия приводят к хорошим отдаленным результатам безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: рак молочной железы у мужчин, диагностика, клинический случай

Для цитирования: Ходорович О.С., Солодкий В.А., Астатурян К.С. и др. Рак молочной железы у мужчин. Клинический опыт ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):94–103. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-94-103

Male breast cancer. Clinical experience of the Russian Scientific Center of Roentgenradiology of the Ministry of Health of Russia

O.S. Khodorovich, V.A. Solodkiy, K.S. Astaturyan, T.V. Sherstneva, L.B. Kanakhina, V.O. Kleshneva, A.A. Tashchyan, A.A. Kalinina-Masri

Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Alyona Anatolyevna Kalinina-Masri *kalinina-masri@yandex.ru*

Interest in male breast cancer is increasing every year due to the increase in the spread of this disease. However, the lack of randomized trials in male breast cancer draws the attention of specialists to this problem. Male breast cancer is 100 times less common than female. Over the past decades, there has been an increase in the disease up to 26 %. Low awareness of general practitioners, as well as the male part of the population, untimely access to specialized specialists are the reasons for the late diagnosis of the disease. Recommendations for the treatment of male breast cancer are based on the results of studies conducted in female with a similar diagnosis.

In the period from January 2015 to September 2022, 13 patients diagnosed with male breast cancer were examined and treated in the Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery of the Breast of the Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia. The age of patients at the time of treatment ranged from 58 to 75 years, with a mean age of 63 years. In 2 patients (15 %), stage 0 was established, in 4 (31 %) – stage Ia, in 4 (31 %) – stage IIa, in 1 (7.6 %) – stage IIb, in 1 (7.7 %) – stage IIIb, in 1 (7.6 %) – stage IIIc. Two (15 %) patients underwent neoadjuvant polychemotherapy, 6 (46 %) patients underwent adjuvant polychemotherapy. In 7 (54 %) patients, surgical treatment was performed without further adjuvant polychemotherapy. Six (46 %) patients underwent radiation therapy. Hormone therapy was prescribed to all 13 (100 %) patients. When contacting the clinic, the most frequent complaints would be the appearance of a seal behind the nipple, discharge from the nipple.
When diagnosing male breast cancer, the same methods are used as female. Tactics of treatment is determined individually. Early diagnosis of the disease and timely prescribed therapy lead to many years of remission.

Keywords: male breast cancer, diagnostic, clinical case

For citation: Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Astaturyan K.S. et al. Male breast cancer. Clinical experience of the Russian Scientific Center of Roentgenradiology of the Ministry of Health of Russia. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):94–103. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-94-103

Частота онкологических заболеваний увеличивается с каждым годом. Это можно объяснить совершенствованием методов ранней диагностики, выявлением факторов, вызывающих заболевание, а также информированностью населения. В России рак молочной железы (РМЖ) занимает 3-е место в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями после опухолей кожи и легких [1].

Рак молочной железы у мужчин – одно из редко встречающихся заболеваний, которое выявляют в 1 из 100 случаев РМЖ [2–6]. Это говорит о том, что у мужчин РМЖ встречается в 100 реже по сравнению с женщинами, что составляет 0,1–1,5 % всех злокачественных новообразований у мужчин и от 0,5 до 2 % всех опухолей молочной железы [7–10]. Однако с каждым годом распространенность РМЖ у мужчин увеличивается, что вызывает интерес к этому заболеванию [11]. За последние 25 лет наблюдается рост заболеваемости РМЖ у мужчин до 26 % [12].

Первые упоминания о данной патологии датируются XIV веком. Английский врач Johuot Arderne описал характерную картину РМЖ у священника – язву правого соска, медленно увеличивающуюся в размерах в течение 2 лет. Первая монография с более детальным описанием проявлений РМЖ у мужчин была выпущена в 1720 г., автором ее был Z. Heister [1].

Благодаря проведенным исследованиям за последние несколько десятилетий были собраны данные о РМЖ у мужчин, а рекомендации по лечению даны исходя из результатов исследований у женщин, страдающих РМЖ [13].

Рак молочной железы у мужчин диагностируют в более позднем возрасте, чем у женщин. На момент установления диагноза средний возраст у мужчин составляет 67 лет, а у женщин – 54–56 лет. Но в истории есть описанный случай РМЖ у 5-летнего мальчика [1].

К факторам риска развития РМЖ у мужчин можно отнести пожилой возраст, травмы, ожирение, наследственность (мутации генов *BRCA1/2*), ионизирующую радиацию. В статье Е.В. Тыщенко и соавт. (2014) упомянуто о 10 случаях возникновения РМЖ у мужчин после облучения грудной клетки по поводу ходжкинской лимфомы [14]. Есть наблюдения, согласно которым еще одной из причин возникновения РМЖ является прием эстрогена в процессе гормонотерапии рака предстательной железы [13].

При диагностике необходимо проводить дифференциальный диагноз между гинекомастией и РМЖ. По данным литературы, в 20–30 % случаев именно на фоне гинекомастии развивается РМЖ, особенно при узловых формах. Сложность состоит в том, что нередко рак принимают за гинекомастию и назначают гормонотерапию андрогенами, но поскольку РМЖ у мужчин является чаще всего гормонозависимой опухолью, ошибочно назначенная терапия может привести к прогрессированию заболевания [13, 15].

Следует отметить, что РМЖ у мужчин протекает более агрессивно, чем у женщин. Это можно объяснить несвоевременным обращением за медицинской помощью и недостаточной осведомленностью мужского населения и врачей общей практики об этом заболевании. Игнорирование визуализируемых симптомов, редкость заболевания и ошибочно назначенная ранее терапия во многом определяют позднюю диагностику РМЖ у мужчин. В значительном числе случаев диагноз устанавливается на поздних стадиях заболевания, что в дальнейшем влияет на показатели безрецидивной выживаемости. Так, общая 5-летняя выживаемость при РМЖ у мужчин после проведенного комплексного лечения ниже, чем у женщин с аналогичными стадиями заболевания [16, 17].

Диагностика РМЖ у мужчин включает такие же методы, какие применяются у женщин. Диагноз устанавливается на основании клинического осмотра, инструментальных методов исследования и морфологической верификации опухолевого процесса.

Наиболее частая жалоба, с которой обращается пациент, – появление уплотнения в области соска и ареолы или рядом расположенных тканях. При этом явные признаки заболевания могут отсутствовать. При поздних стадиях жалобы могут варьировать в зависимости от распространенности процесса и характера метастазирования опухоли.

К характерным клиническим проявлениям РМЖ у мужчин относится наличие за сосково-ареолярным комплексом (САК) уплотнения с нечеткими неровными контурами, безболезненного при пальпации. Болезненность встречается при поздних стадиях заболевания, что составляет около 5 % от общего числа случаев РМЖ. Вовлечение САК у мужчин встречается чаще, чем у женщин. Это объясняется небольшим размером железы и близким расположением опухоли к САК, вследствие чего возникает деформация и втяжение соска. Изъязвление соска наблюдается у 6 % мужчин [18]. Нередко (в 10–15 % случаев) отмечаются выделения из соска, преимущественно кровянистые, реже – серозные [19]. Также возможно вовлечение в процесс большой грудной мышцы, признаками чего являются фиксация и ограничение смещаемости опухолевого новообразования относительно грудной стенки. К местным проявлениям стоит также отнести наличие гиперемии кожи, отечность молочной железы. При распространенности опухолевого процесса и отдаленном метастазировании жалобы будут соответствовать локализации пораженного органа. Самыми частыми жалобами при отдаленном метастазировании являются боль в костях и кашель (при поражении скелета и легких).

Основные клинико-инструментальные методы диагностики включают проведение ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез, маммографии, трепанобиопсии опухолевого новообразования.

Чувствительность и специфичность маммографии у мужчин составляют 92 и 90 % соответственно [20]. При трудностях выполнения маммографии из-за небольшого объема железы методом выбора становится магнитно-резонансная томография молочных желез.

Ультразвуковая диагностика активно применяется при выполнении трепанобиопсии, для определения статуса регионарных лимфатических узлов (ЛУ) и оценки степени их поражения, поскольку лимфаденопатия наблюдается примерно у 50 % больных РМЖ.

Самым достоверным методом исследования в настоящее время является морфологическая верификация опухолевого процесса [21].

Морфологическая верификация опухоли, определение ее иммуногистохимического (ИГХ) статуса во многом определяют тактику лечения РМЖ. Как и сообщалось ранее, стратегия лечения РМЖ у мужчин основывается на подтвердивших свою эффективность принципах лечения данной патологии у женщин.

Тактика лечения определяется в зависимости от стадийности заболевания, молекулярно-биологического подтипа опухоли, возраста пациента и сопутствующих заболеваний.

При местно-распространенном заболевании на 1-м этапе основным методом лечения является хирургический, а операцией выбора – мастэктомия. Дальнейшее лечение назначается по результатам патоморфологического исследования операционного материала и может включать варианты адъювантной полихимиотерапии, эндокринотерапию или лучевую терапию.

При распространенном заболевании (регионарное, отдаленное метастазирование) целесообразно на 1-м этапе проведение неоадъювантного лечения с последующей оценкой его эффективности. При положительной динамике на фоне назначенной терапии на 2-м этапе возможно выполнение хирургического лечения.

Следует отметить, что тактика лечения, выбор методов лечения и их последовательность определяются в соответствии с рекомендациями Минздрава РФ по лечению РМЖ, мировыми стандартами и подбираются индивидуально для каждого пациента.

Коллегиальный подход узконаправленных специалистов позволяет максимально эффективно назначать необходимое лечение для каждого пациента, что влияет в дальнейшем на общую выживаемость. Однако отсутствие рандомизированных исследований РМЖ у мужчин, поздняя диагностика заболевания, недостаточно удовлетворительные результаты лечения объясняют необходимость привлечения внимания специалистов к данной проблеме [22].

Представляем собственный опыт лечения РМЖ у мужчин.

В период с января 2016 г. по сентябрь 2022 г. в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России на обследовании и лечении находились 13 пациентов с диагнозом РМЖ. Возраст пациентов на момент обращения составлял от 58 до 75 лет, средний возраст – 63 года. Все пациенты самостоятельно обнаружили уплотнение в молочной железе. При обращении часто встречающейся жалобой был определяемый участок уплотнения за САК. Визуальные проявления (рис. 1) в виде втяжения САК и изменения формы железы отмечались у 2 пациентов. Период от момента обнаружения уплотнения до первого обращения к специалисту составлял от 2 до 4 мес.

В клинике были соблюдены все рекомендуемые стандарты диагностики РМЖ и установлен диагноз. Всем пациентам проведено комплексное клинико-инструментальное исследование, включавшее УЗИ молочных желез (рис. 2), трепанобиопсию и маммо-

Рис. 1. *Участок уплотнения за сосково-ареолярным комплексом*
Fig. 1. *Area of compaction behind the nipple-areolar complex*

Рис. 2. *Гипоэхогенный участок с нечеткими неровными контурами*
Fig. 2. *Hypoechoic area with fuzzy uneven contours*

Рис. 3. *Маммограмма. Вид узлового новообразования на косой проекции*
Fig. 3. *Mammogram. View of a nodular neoplasm on an oblique projection*

графию (рис. 3, 4), выполнена морфологическая верификация опухолевого процесса (рис. 5).

На представленных маммограммах (см. рис. 3, 4) за правым соском определяется тень узлового новообразования с тяжистыми контурами, размерами 19 × 19 × 15 мм. Отмечается втяжение САК.

При УЗИ молочных желез (см. рис. 2) зачастую определялся гипоэхогенный участок с нечеткими неровными контурами, неоднородной структуры.

Всем пациентам выполнялась трепанобиопсия опухоли системой пистолет–игла для морфологической верификации (см. рис. 5) опухолевого процесса с последующим гистологическим и ИГХ-исследованием.

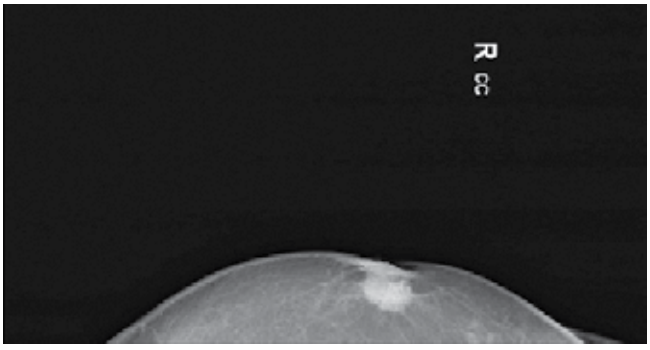

Рис. 4. *Маммограмма. Вид узлового новообразования на прямой проекции*
Fig. 4. *Mammogram. View of the nodular neoplasm on direct projection*

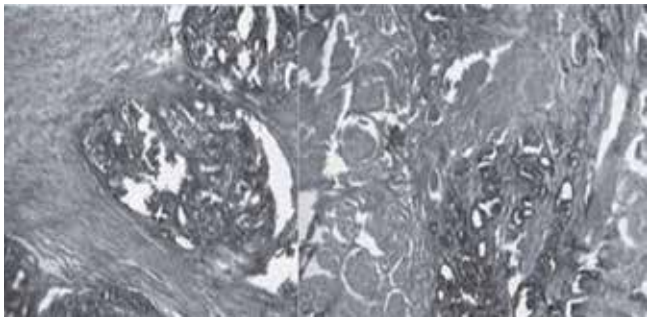

Рис. 5. *Образец гистологического препарата после трепанобиопсии*
Fig. 5. *Sample of histological preparation after trepanobiopsy*

В связи с небольшим размером молочной железы у мужчин и близким расположением опухолевого узла к грудной стенке прицельная трепанобиопсия проводится под определенным углом относительно передней поверхности большой грудной мышцы. Это позволяет предупредить ряд осложнений, связанных с повреждением грудных мышц, ребер и образованием пневмоторакса.

Двум пациентам дополнительно была выполнена магнитно-резонансная томография молочных желез с целью определения расположения опухолевого узла относительно грудной стенки и вовлеченности в процесс скелетных мышц.

Комплексное обследование для установления распространенности опухолевого процесса по органам и системам было проведено всем 13 (100 %) пациентам и включало компьютерную томографию органов грудной клетки, остеосцинтиграфию, УЗИ органов брюшной полости и регионарных ЛУ, генетическое тестирование на наличие мутации в генах *BRCA1/2*. По результатам комплексного обследования у всех пациентов данных, указывающих на отдаленное метастазирование, на момент исследования не выявлено. Мутации в генах *BRCA1/2* также не обнаружены.

По стадии заболевания пациенты были распределены следующим образом: у 2 пациентов (15 %) установлена 0 стадия (cTisN0M0), у 4 (31 %) – Ia стадия (cT1N0M0), у 4 (31 %) – IIa стадия (cT2N0M0), у 1 (7,6 %) – IIb стадия (cT2N1M0), у 1 (7,7 %) – IIIb стадия (cT4N0M0), у 1 (7,6 %) – IIIc стадия (cT4N3M0).

По данным гистологического исследования у 12 (92 %) пациентов встречался инвазивный рак без признаков специфичности, у 1 (8 %) пациента выявлен протоковый рак *in situ*. При анализе молекулярно-биологических подтипов преобладал люминальный B, HER2/neu-отрицательный тип – в 10 (76 %) случаях. Люминальный тип A определен в 1 (8 %) случае, люминальный тип B, HER2/neu-положительный – также в 1 (8 %) случае.

Исходя из стадии заболевания, возраста и сопутствующих патологий для каждого из пациентов был разработан индивидуальный план лечения, обсужденный на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта, радиотерапевта.

В связи с местно-распространенным процессом 3 (15 %) пациентам на 1-м этапе лечения проводилась неоадъювантная лекарственная терапия. У 1 пациента проведено 4 курса полихимиотерапии по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м^2 внутривенно (в/в) в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед). На фоне проведенного лечения клинически отмечалась частичная резорбция опухолевого узла. У 2 других пациентов проведены 4 курса полихимиотерапии по следующей схеме: доцетаксел 75 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза – 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза – 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. У этих пациентов также клинически отмечалась положительная динамика в виде частичной резорбции опухолевого узла.

Хирургическое лечение в объеме мастэктомии проведено всем 13 (100 %) пациентам. В зависимости от стадии заболевания объем хирургического лечения при РМЖ варьирует от мастэктомии с биопсией сигнального ЛУ до радикальной мастэктомии. У 10 (77 %) пациентов с 0, I, IIa стадиями операцией выбора стала мастэктомия с биопсией сигнального ЛУ, а 3 (23 %) пациентам с IIa, IIb, IIIb, IIIc стадиями выполнена радикальная мастэктомия.

После хирургического лечения у 6 (46 %) пациентов проведена адъювантная полихимиотерапия. Три (23 %) пациента получили 6 курсов по схеме AC (доксорубицин 60 мг/м^2 в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед), 3 (23 %) пациента – 4 курса по схеме TC (доцетаксел 75 мг/м^2 в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед).

У 7 (54 %) пациентов выполнено хирургическое лечение без последующего проведения адъювантной полихимиотерапии. При дальнейшем опросе у 1 (8 %) пациента отмечалась выраженная токсическая реакция, остальные 6 (46 %) по собственному желанию отказались от проведения лекарственного лечения.

У 6 (46 %) пациентов проведена лучевая терапия. Два (15,3 %) пациента получили послеоперационную лучевую терапию на переднюю грудную стенку в разовой очаговой дозе 2 Гр до суммарной очаговой дозы 46–50 Гр, 4 (30,7 %) пациента – послеоперационную лучевую терапию в аналогичных дозах на переднюю грудную стенку и зоны регионарного лимфооттока.

Эндокринотерапия была назначена всем 13 (100 %) пациентам: 5 (38,5 %) пациентам – препаратом тамоксифен (20 мг), продолжительностью 5 лет; 8 (61,5 %) пациентам – препаратом анастрозол (1 мг), продолжительностью 5 лет.

Все пролеченные пациенты регулярно проходят контрольное обследование у профильных специалистов центра, отслеживается динамика их состояния.

При анализе безрецидивной и общей выживаемости получены следующие данные. Все 13 (100 %) пациентов на настоящий момент находятся в состоянии стойкой ремиссии. У 11 (84 %) пациентов отмечается 5-летняя безрецидивная выживаемость со стабилизацией процесса. У 1 (8 %) пациента через 2 года после проведенного комплексного лечения выявлено отдаленное метастазирование в кости скелета, в настоящее время наблюдается стабилизация заболевания. У 1 (8 %) пациента отмечается генерализация процесса спустя 5 лет после проведенного комбинированного лечения.

Приводим описание 3 клинических случаев.

Клинический случай 1

Пациент А., *53 лет. Обратился в клинику с жалобами на уплотнение в правой молочной железе.*

Из анамнеза известно, что мужчина заметил данное уплотнение в начале января, обратился в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

Местный статус: молочные железы развиты правильно, симметричные. Кожа не изменена, выделений из сосков нет. В правой молочной железе за соском пальпируется уплотнение ткани с неровными нечеткими контурами, плотноэластичной консистенции, размером до 2,5 см. В правой аксиллярной области определяется увеличенный ЛУ плотноэластичной консистенции, размером до 1 см. В левой грудной железе пальпаторно узловых новообразований не определяется. Регионарные ЛУ не увеличены.

Проведено комплексное обследование. При маммографии (рис. 6, 7) обеих молочных желез наблюдается картина фиброзно-жировой инволюции, на этом фоне справа в центральном отделе, за соском отмечается мягкотканный компонент размерами 2,7 × 1,5 см, с неровными контурами; слева отчетливо видимые узловые новообразования не определяются.

При УЗИ регионарных ЛУ обнаружен измененный ЛУ в правой аксиллярной области. Выполнена трепанобиопсия опухоли молочной железы для верификации процесса и определения гормонального статуса. Результат исследования: инфильтративный дольковый рак II степени злокачественности. ИГХ-исследование: эстрогеновые рецепторы – 90 %, прогестероновые рецепторы – 85 %, cerbB22+ (FISH-отрицательный), Ki-67 – 25 %.

Пациенту выполнена тонкоигольная биопсия аксиллярного ЛУ. По данным цитологического исследования определены клетки рака.

По результатам проведенного комплексного обследования данных, указывающих на отдаленное метастазирование, не получено, отягощающей сопутствующей патологии не выявлено.

Пациенту установлен диагноз: С50.1 Рак правой молочной железы, IIb стадия, cT2N1M0.

С учетом стадии заболевания, согласно рекомендациям Минздрава РФ по лечению РМЖ, на 1-м этапе выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии по Маддену справа. Единым блоком удалена молочная железа с кожей и регионарной клетчаткой.

По результатам исследования операционного материала в ткани железы определен опухолевый узел размерами 2,7 × 1,5 × 1,0 см. Инфильтративный протоковый РМЖ II степени злокачественности. Очаги периневральной инвазии протокового рака. Опухоль врастает в кожу железы, где инфильтрирует ретикулярный слой дермы; эпидермис интактен. Не обнаружено врастания рака в сосок. В 3 из 12 подмышечных ЛУ отмечаются метастазы протокового РМЖ, без прорастания капсулы ЛУ.

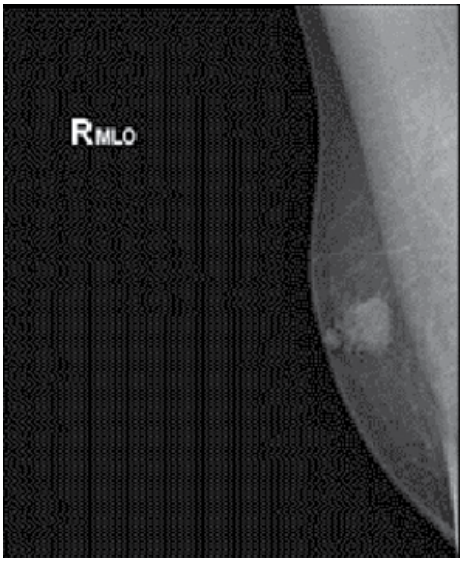

Рис. 6. *Маммограмма пациента А. Вид узлового новообразования на косой проекции*

Fig. 6. *Mammogram of patient A. View of the nodular neoplasm on an oblique projection*

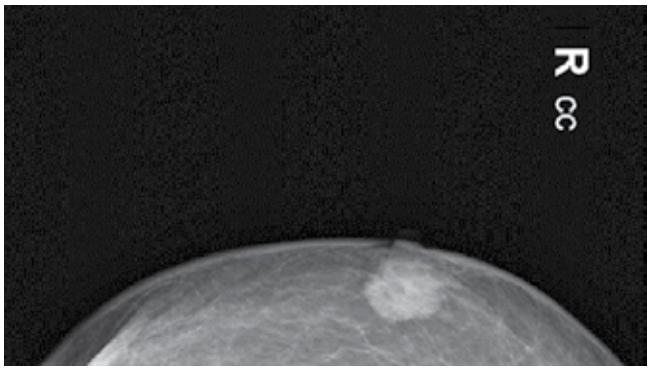

Рис. 7. *Маммограмма пациента А. Вид узлового новообразования на прямой проекции*

Fig. 7. *Mammogram of patient A. View of the nodular neoplasm on direct projection*

Дальнейшая тактика лечения пациента обсуждена с химиотерапевтом и радиотерапевтом. Рекомендовано на 2-м этапе проведение 4 курсов полихимиотерапии 1 раз в 21 день по схеме АС (доксорубицин 60 мг/м^2 + + циклофосфан 600 мг/м^2 в/в капельно). После завершения химиотерапии пациенту проведен курс 3D-конформной дистанционной лучевой терапии на переднюю грудную стенку и над- и подключичную область справа. Также рекомендовано длительное (до 5 лет) проведение эндокринотерапии тамоксифеном 20 мг/сут, от которой пациент самостоятельно отказался.

Пациент регулярно проходит контрольные обследования в клинике. За весь период наблюдения признаков рецидива или прогрессирования заболевания не отмечено.

Клинический случай 2

Пациент В., *64 лет. Обратился в клинику с жалобами на дискомфорт и зуд в правой молочной железе, появление уплотнения за САК.*

Из анамнеза известно, что в феврале 2020 г. появились зуд в области соска справа, уплотнение ткани за САК, втяжение соска. Пациент обратился в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

Местный статус: железы развиты правильно. Правый сосок втянут. В правой молочной железе в ткани железы за соском пальпируется опухолевый узел с неровными нечеткими контурами, до 2,5 см в диаметре, плотный, бугристый. В правой аксиллярной области определяется увеличенный ЛУ до 1,5 см в диаметре, мягкоэластичной консистенции. Левая молочная железа без особенностей.

Пациенту проведено комплексное обследование.

На маммограммах (рис. 8, 9) на фоне жировой инволюции в правой молочной железе в центральном секторе определяется узел размерами 17 × 18 мм с нечеткими очертаниями, неоднородной структуры.

Выполнена трепанобиопсия опухоли правой молочной железы под контролем УЗИ. Результат исследования: инфильтративный протоковый РМЖ II степени злокачественности. ИГХ-исследование: эстрогеновые рецепторы – 8 баллов, прогестероновые рецепторы – 8 баллов, HER2/neu отрицательный, Ki-67 – 30 %.

Также выполнена тонкоигольная биопсия аксиллярного ЛУ справа. Цитологически опухолевые клетки в ЛУ не обнаружены.

По результатам проведенного комплексного обследования данных, указывающих на отдаленное и регионарное метастазирование, не получено, другой соматической патологии не выявлено.

Пациенту установлен диагноз: C50.1 Рак правой молочной железы, IIа стадия, cT2N0M0.

На 1-м этапе принято решение о проведении хирургического лечения в объеме радикальной мастэктомии по Маддену справа. Биопсия сигнального ЛУ по техническим причинам не была выполнена. По результатам планового морфологического исследования в центральном секторе обнаружен опухолевый узел размерами 2,8 × 1,8 × 1,5 см. Выявлен инфильтративный протоковый рак правой молочной железы II степени злокачественности. В 1 из 11 выделенных ЛУ выявлен метастаз РМЖ с тотальным замещением лимфоидной ткани и очагами транскапсулярной инвазии.

Дальнейшая тактика лечения пациента обсуждена с химиотерапевтом и радиотерапевтом. На 2-м этапе пациенту проведено 4 курса полихимиотерапии 1 раз в 21 день по следующей схеме: доцетаксел 75 мг/м^2 + циклофосфан 600 мг/м^2 в/в капельно. С учетом рецепторного статуса опухоли после окончания химиотерапии проведена эндокринотерапия тамоксифеном 20 мг/сут, рекомендовано длительно, до 5 лет. Далее проведена послеоперационная лучевая терапия на грудную стенку и зоны регионарного лимфооттока справа до суммарной очаговой дозы 46–50 Гр.

Рис. 8. *Маммограмма пациента В. Вид узлового новообразования на косой проекции*

Fig. 8. *Mammogram of patient B. View of the nodular neoplasm on an oblique projection*

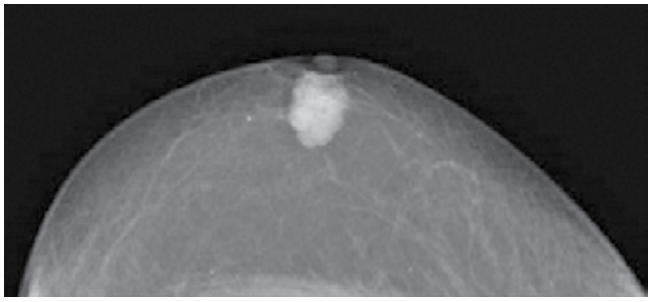

Рис. 9. *Маммограмма пациента В. Вид узлового новообразования на прямой проекции*

Fig. 9. *Mammogram of patient B. View of the nodular neoplasm on direct projection*

В настоящее время по результатам комплексного обследования пациент не имеет признаков прогрессирования основного заболевания.

Клинический случай 3

Пациент С., *70 лет. Обратился в клинику с жалобами на кровянистые выделения из соска.*

Из анамнеза известно, что в мае 2021 г. у мужчины появились выделения из соска слева (рис. 10), и он обратился в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

Местный статус: молочные железы развиты правильно. В молочных железах узловых новообразований четко не пальпируется. Кожа сосков не изменена, выделений из сосков на момент осмотра нет. Регионарные ЛУ не увеличены.

Рис. 10. *Кровянистые выделения из соска слева*
Fig. 10. *Bloody discharge from the nipple on the left*

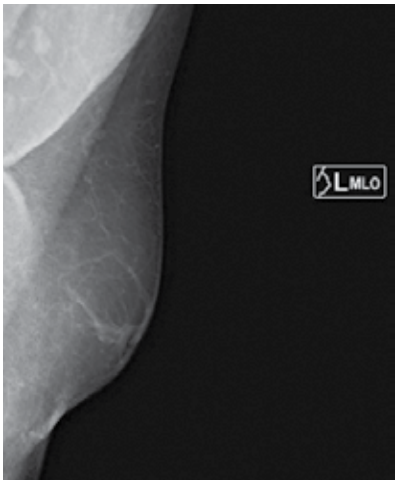

Рис. 11. *Маммограмма пациента С. Вид расширенного протока на косой проекции*
Fig. 11. *Mammogram of patient C. View of the dilated duct on an oblique projection*

Проведено комплексное обследование. На маммограммах (рис. 11, 12) слева в 2 проекциях наблюдается картина фиброзно-жировой инволюции, на этом фоне ретроареолярно определяется расширенный проток размером 0,73 × 0,81 см. Аксиллярные ЛУ не определяются.

При УЗИ (рис. 13) левой молочной железы ретроарелярно на границе нижних квадрантов определяется проток с гипоэхогенным новообразованием размером 0,34 × 0,31 см, с ровными нечеткими контурами. Аксиллярные ЛУ слева без особенностей.

Выполнена трепанобиопсия новообразования левой молочной железы. Гистологически определены очаги умереннодифференцированного протокового рака in situ. Инфильтративный компонент рака не обнаружен. ИГХ-исследование: эстрогеновые рецепторы — 8 баллов, прогестероновые рецепторы — 8 баллов.

При комплексном обследовании по органам данных, указывающих на регионарное и отдаленное метастазирование, не получено. Установлен диагноз: рак левой молочной железы, 0 стадия, TisN0M0. С учетом 0 стадии заболевания и отсутствия данных, указывающих на регионарное и отдаленное метастазирование, на 1-м этапе принято решение о проведении хирургического лечения в объеме мастэктомии слева с биопсией сигнального ЛУ. Интраоперационно выполнено срочное гистологическое исследование ЛУ, опухолевые клетки в сигнальном ЛУ не обнаружены.

При плановом исследовании в центральном секторе определяется очаг уплотнения размерами 1,1 × 1,0 × 1,2 см, с единичными микрокальцинатами. В ткани молочной железы в центральном секторе — очаги умереннодифференцированного протокового рака in situ. Инвазивный компонент рака не обнаружен. Не обнаружено врастания опухоли в кожу. В 2 сигнальных ЛУ опухолевые клетки не обнаружены.

Дальнейшая тактика лечения пациента обсуждена с химиотерапевтом и радиотерапевтом. С учетом стадии

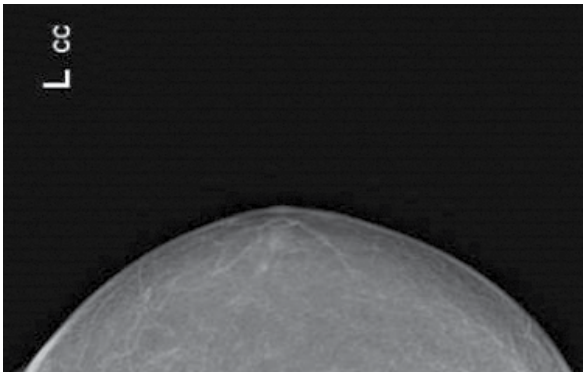

Рис. 12. *Маммограмма пациента С. Вид расширенного протока на прямой проекции*
Fig. 12. *Mammogram of patient C. View of the dilated duct in direct projection*

Рис. 13. *Расширенный проток с гипоэхогенным новообразованием размером 0,34 × 0,31 см, с ровными нечеткими контурами (стрелка)*
Fig. 13. *Dilated duct with a hypoechoic neoplasm 0.34 × 0.31 cm in size, with smooth fuzzy contours (arrow)*

заболевания, объема выполненного хирургического лечения, данных гистологического исследования операционного материала рекомендовано длительное (до 5 лет) проведение эндокринотерапии тамоксифеном 20 мг/сут. Проведение послеоперационной лучевой терапии не показано.

В настоящее время пациент находится в процессе эндокринотерапии.

Резюмируя вышесказанное, с учетом анализа данных литературы и представленных клинических примеров можно сказать, что чаще всего пациенты обращаются в клинику с жалобами на появление уплотнения за соском, выделения из соска.

Стандарты диагностики РМЖ у мужчин аналогичны таковым у женщин, и выбор тактики лечения определяется индивидуально на основании стадии заболевания, рецепторного статуса опухоли, возраста пациента и сопутствующих патологий.

Несмотря на то, что прогноз при РМЖ у мужчин хуже, чем у женщин, ранняя диагностика заболевания и своевременно назначенная терапия приводят к многолетней ремиссии.

Проблематика темы данной нозологии продолжает сохранять свою актуальность, и продолжается непрерывный процесс поиска новых решений в индивидуальном подходе к каждому пациенту.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. (In Russ.)
2. Каприн А.Д., Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К. и др. Рак молочной железы у мужчин при первично-множественных злокачественных опухолях. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2015;4(6):60–4. DOI: 10.17116/onkolog20154660-64
Kaprin A.D., Zikiryakhodzhaev A.D., Saribekyan E.K. et al. Breast cancer in men with primary multiple malignant tumors. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. Journal named after P.A. Herzen 2015;4(6):60–4. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20154660-64
3. Tischkowitz M.D., Hodgson S.V., Fentiman I.S. Male breast cancer: etiology, genetics and clinical management. Int J Clin Pract 2002;56(10):750–4. DOI: 10.1111/cge.12517
4. Levi F., Lucchini F., Vecchia C.L. Epidemiology of male breast cancer. Eur J Cancer Prev 2002;11(4):315–8. DOI: 10.1097/00008469-200208000-00001
5. Weiss J.R., Moysich K.B., Swede H. Epidemiology of male breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(1):20–6. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-05-0457
6. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. Expert Opin Pharmacother 2007;8(2):193–202. DOI: 10.1517/14656566.8.2.193
7. Кучеренко А.Д., Кузнецов И.М., Волков А.П., Федоров К.С. Рак молочной железы у мужчин. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2019;14(4):128–30. DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.27.57.025
Kucherenko A.D., Kuznetsov I.M., Volkov A.P., Fedorov K.S. Male breast cancer. Vestnik Natsionalnogo medico-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov 2019;14(4):128–30. (In Russ.). DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.27.57.025
8. Мошуров И.П., Воротынцева Н.С., Ганзя М.С. и др. Современные взгляды на диагностику рака молочной железы у мужчин. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2016;9(4):289–95. DOI: 10.18499/2070-478X2016-9-4-289-295
Moshurov I.P., Vorotyntseva N.S., Ganzya M.S. et al. The modern views of the diagnosis of male breast cancer. Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery 2016;9(4):289–95. (In Russ.). DOI: 10.18499/2070-478X2016-9-4-289-295
9. Николаев К.С., Семиглазов В.Ф., Иванов В.Г. и др. Биологические подтипы опухоли как основа адъювантного лечения рака молочной железы у мужчин. Злокачественные опухоли 2016;(1):10–6. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-1-10-16
Nikolaev K.S., Semiglazov V.F., Ivanov V.G. et al. Biological tumor subtype as a basis of adjuvant treatment of male breast cancer. Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors 2016;(1):10–6. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-1-10-16
10. Сенча А.Н., Могутов М.С., Кашманова А.В. и др. Ультразвуковые критерии рака молочных желез у мужчин. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2014;(5):69–79.
Sencha A.N., Mogutov M.S., Kashmanova A.V. et al. Ultrasound of male breast cancer. Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika = Ultrasound and functional diagnostics 2014;(5):69–79. (In Russ.)
11. Giordano S.H., Cohen D.S., Buzdar A.U. et al. Breast carcinoma in men: population-based study. Cancer 2004;101:51–7.
12. Speirs V., Ball G., Male Breast Cancer Consortium. Male *versus* female breast cancer: a comparative study of 523 matched cases reveals differences behind similarity. Breast Cancer Res 2010;12(Suppl 1):01.
13. Николаев К.С. Диагностика и лечение рака молочной железы у мужчин. СПб., 2014.
Nikolaev K.S. Diagnosis and treatment of male breast cancer. Saint Petersburg, 2014.
14. Тыщенко Е.В., Пак Д.Д., Рассказова Е.А. Рак молочной железы у мужчин. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;3(1):19–23.
Tyshchenko E.V., Pak D.D., Rasskazova E.A. Male breast cancer. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. Journal named after P.A. Herzen 2014;3(1):19–23. (In Russ.)
15. McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M. et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hypertrophy. N Engl J Med 2003;349(25):2387–98.
16. Yadav S., Karam D., Bin Riaz I. et al. Male breast cancer in the United States: treatment patterns and prognostic factors in the 21st century. Cancer 2019;126(1):26–36. DOI: 10.1002/cncr.32472
17. Тыщенко Е.В., Каприн А.Д., Зикиряходжаев А.Д. Рак молочной железы у 11 мужчин. Сборник тезисов Международной научно-практической конференции «Репродуктивные технологии в онкологии», Обнинск, 22–23 мая 2015 г. Обнинск, 2015. С. 74.

Tyshchenko E.V., Kaprin A.D., Zikiryakhodzhaev A.D. Breast cancer in 11 men. In: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference “Reproductive Technologies in Oncology”, Obninsk, May 22–23, 2015. Obninsk, 2015. P. 74. (In Russ.)
18. Fentiman I.S., Fourquet A., Hortobagyi G.N. Male breast cancer. Lancet 2006;367:595–604.
19. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. и др. Рак молочной железы у мужчин. Фарматека для практикующих врачей 2010;(6):40–5.
Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. et al. Male breast cancer. Farmateka dlya praktikuyushchikh vrachey = Pharmateka for medical practitioners 2010;(6):40–5. (In Russ.)
20. Stewart R.A., Howlett D.C., Hearn F.J. Pictorial review: the imaging features of male breast disease. Clin Radiol 1997;52:739–44.
21. Bazzocchi M., Vianello E., Iinda A. et al. Male breast lesions: which abnormalities really need core needle biopsy? Tumori 2010;96(2):266–70.
22. Fentiman I.S. Surgical options for male breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2018;172(3):539–44. DOI: 10.1007/s10549-018-4952-2

Вклад авторов
О.С. Ходорович, В.А. Солодкий: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
К.С. Астатурян, Т.В. Шерстнева, В.О. Клешнева: получение данных для анализа, анализ полученных данных на диагностическом этапе;
Л.Б. Канахина: написание статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных на диагностическом этапе;
А.А. Тащян: написание статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных на диагностическом и послеоперационном этапах;
А.А. Калинина-Масри: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи.
Authors’ contributions
O.S. Khodorovich, V.A. Solodkiy: study design development, data analysis;
K.S. Astaturyan, T.V. Sherstneva, V.O. Kleshneva: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained at the diagnostic stage;
L.B. Kanakhina: writing the article, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained at the diagnostic stage;
A.A. Tashchyan: writing an article, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained at the diagnostic and postoperative stages;
A.A. Kalinina-Masri: review of publications on the topic of the article, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
О.С. Ходорович / O.S. Khodorovich: https://orcid.org/0000-0002-6014-4597
Т.В. Шерстнева / T.V. Sherstneva: https://orcid.org/0000-0002-3261-0984
Л.Б. Канахина / L.B. Kanakhina: https://orcid.org/0000-0003-0260-1478
А.А. Калинина-Масри / A.A. Kalinina-Masri: https://orcid.org/0000-0002-8265-1848

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. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients signed written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 01.12.2022. **Принята к публикации:** 17.05.2023.
Article submitted: 01.12.2022. **Accepted for publication:** 17.05.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-104-108

CC BY 4.0

Прогностическая значимость атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в крови у больных раком эндометрия

Е.В. Кайгородова[1, 2], И.С. Заваруев[2], А.Л. Чернышова[1], М.Ю. Грищенко[2, 3]

[1]Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634050 Томск, Кооперативный переулок, 5;
[2]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;
[3]ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; Россия, 634050 Томск, проспект Ленина, 115

Контакты: Евгения Викторовна Кайгородова *zlobinae@mail.ru*

Введение. Рак эндометрия (РЭ) занимает лидирующие позиции в структуре онкогинекологической патологии. По данным современной литературы, в процессах рецидивирования и метастазирования участвуют циркулирующие опухолевые клетки, которые представляют собой гетерогенную популяцию. Более того, опухолевые клетки могут образовывать гибридные формы с клетками крови, усиливая свою злокачественность.
Цель исследования – провести сравнительную характеристику особенностей встречаемости атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в крови у больных РЭ до и после операции и оценить их прогностическую значимость.
Материалы и методы. В проспективное исследование NCT04817501 были включены 55 пациенток с впервые диагностированным РЭ T1a–2N0M0 стадии, средний возраст – 57,8 ± 1,7 года, которые поступили на лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ и/или Томский областной онкологический диспансер. При этом у 11 из 55 пациенток спустя 4–5 лет наблюдения после лечения были обнаружены метастазы и рецидивы рака. Материалом для исследования являлась стабилизированная ЭДТА венозная кровь, взятая у пациенток перед оперативным лечением опухоли и на 3-и сутки после лечения. Наличие атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в сыворотке крови определяли методом многоцветной проточной цитометрии с помощью меченных различными флуорохромами моноклональных антител к молекулам CD45 и EpCAM.
Результаты. При сравнении частот встречаемости атипичных/гибридных клеток EpCAM+CD45+ у больных РЭ до операции и на 3-и сутки после операции различий не обнаружено. При сравнении частоты встречаемости атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ у больных РЭ с выявленными гематогенными метастазами и рецидивами и у больных РЭ без гематогенных метастазов и рецидивов было выявлено, что до операции в крови у больных РЭ, имеющих гематогенные метастазы и рецидивы после лечения, чаще встречаются клетки EpCAM+CD45+ ($p = 0,03$). Установлено, что концентрация клеток EpCAM+CD45+ у пациенток с установленными рецидивами и метастазами составляет 125 (120; 387) клеток/мл, что выше ($p = 0,022$), чем у пациенток без указанных осложнений – 30 (0; 220) клеток/мл. При проведении ROC-анализа было установлено, что наилучшей точкой отсечения для модели является значение 80 клеток/мл. Чувствительность модели – 81,8 %, специфичность – 67,7 %. Показатель площади под ROC-кривой составил 0,733.
Выводы. Количество атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ до начала лечения связано с риском развития рецидивов и гематогенных метастазов у больных РЭ.

Ключевые слова: рак эндометрия, атипичные/гибридные формы опухолевых клеток, клетки EpCAM+CD45+, прогноз лечения рака эндометрия

Для цитирования: Кайгородова Е.В., Заваруев И.С., Чернышова А.Л., Грищенко М.Ю. Прогностическая значимость атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в крови у больных раком эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):104–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-104-108

Prognostic significance of atypical/hybrid forms of EpCAM+CD45+ cells in the blood of patients with endometrial cancer

E.V. Kaigorodova[1, 2], I.S. Zavaruev[2], A.L. Chernyshova[1], M.Yu. Grishchenko[2, 3]

[1]Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634050, Russia;
[2]Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;
[3]Tomsk Regional Oncological Dispensary; 115 Prospekt Lenina, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Evgeniya Viktorovna Kaigorodova *zlobinae@mail.ru*

Background. Endometrial cancer occupies a leading position in the structure of oncogynecological pathology. According to modern literature, circulating tumor cells, which represent a heterogeneous population, participate in the processes of recurrence and metastasis. Moreover, tumor cells can form hybrid forms with blood cells, increasing their malignancy.

Aim. To conduct a comparative characterization of the features of the occurrence of atypical/hybrid forms of EpCAM+CD45+ cells in the blood of patients with endometrial cancer before and after surgery, and to assess their prognostic significance.

Material and methods. The prospective study NCT04817501 included 55 patients with newly diagnosed T1a–2N0M0 stage endometrial cancer, average age 57.8 ± 1.7 years, who were admitted for treatment at the Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences and/or Tomsk Regional Oncological Dispensary. At the same time, metastases and cancer recurrences were found in 11 patients out of 55 patients after 4–5 years of follow-up after treatment. The material for the study was stabilized EDTA venous blood taken from patients before surgical treatment of the tumor and on the third day after treatment. The presence of atypical/hybrid forms of EpCAM+CD45+ cells in blood serum was determined by multicolored flow cytometry using monoclonal antibodies to CD45 and EpCAM molecules labeled with various fluorochromes.

Results. When comparing the frequency of occurrence of atypical/hybrid EpCAM+CD45+ cells in patients with endometrial cancer before surgery and on the third day after surgery, no differences were found. Comparing the frequency of occurrence of atypical/hybrid forms of EpCAM+CD45+ cells in patients with endometrial cancer with hematogenous metastases and relapses and in patients with endometrial cancer without hematogenous metastases and relapses, it was found that in the blood of patients with endometrial cancer before surgery, with developed hematogenous metastases and relapses after treatment, EpCAM+CD45+ cells are more common ($p = 0.03$). It was found that the concentration of EpCAM+CD45+ cells in patients with established relapses and metastases of 125 (120;387) cells/ml is higher ($p = 0.022$) than in patients without these complications of 30 (0;220) cells/ml. During the ROC analysis, it was found that the best cut-off point for the model is the value of 80 cells/ml. The sensitivity of the model is 81.8 %, the specificity is 67.7 %. The indicator of the area under the ROC curve was 0.733.

Conclusion. The number of atypical/hybrid forms of EpCAM+CD45+ cells before treatment is associated with the risk of relapses and hematogenous metastases in patients with endometrial cancer.

Keywords: endometrial cancer, atypical/hybrid forms of tumor cells, EpCAM+CD45+ cells, prognosis of endometrial cancer treatment

For citation: Kaigorodova E.V., Zavaruev I.S., Chernyshova A.L., Grishchenko M.Yu. Prognostic significance of atypical/hybrid forms of EpCAM+CD45+ cells in the blood of patients with endometrial cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):104–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-104-108

Введение

В 2020 г. в России от злокачественных новообразований тела матки умерло 6668 женщин [1]. Что касается мировых показателей, то, по данным Global Cancer Statistics, во всем мире на 2020 г. число зарегистрированных смертей от этого заболевания составило 97 000 [2]. Общеизвестно, что одной из причин неудач в лечении рака эндометрия (РЭ) является рецидив этого заболевания. По данным современной литературы, в процессах рецидивирования и метастазирования участвуют циркулирующие опухолевые клетки, которые представляют собой гетерогенную популяцию [3, 4]. Более того, опухолевые клетки могут образовывать гибридные формы с клетками крови, усиливая свою злокачественность [5, 6].

В исследованиях последних лет предполагается, что клетки, обладающие EpCAM-маркером, характерным для эпителиальных опухолей, обладают устойчивостью к химиотерапии и повышенной злокачественностью. В частности, считается, что фенотип EpCAM+CD45+ позволяет клеткам скрываться от NK-клеток, тем самым уходя от иммунной защиты организма [6, 7]. При этом стоит заметить, что их концентрация довольно высока даже на самых ранних этапах заболевания [8–10]. Описано обнаружение данных клеток задолго до появления метастазов, что потенциально делает их предвестником скорого распространения опухоли [10, 11]. Исследования R. Sulaiman и соавт. (2022) показали, что независимо от гистологических и патологических параметров опухоли 98 % больных РЭ положительны по наличию циркулирующих раково-ассоциированных макрофагоподобных клеток (CAML), имеющих фенотип CD45+CK8,18,19+EpCAM+CD31+ [12]. Эти факты обусловливают актуальность исследований атипичных/

гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в крови у больных РЭ.

Цель исследования – провести сравнительную характеристику особенностей встречаемости атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в крови у больных РЭ до и после операции и оценить их прогностическую значимость.

Материалы и методы

В проспективном исследовании NCT04817501 приняли участие 55 пациенток с впервые диагностированным РЭ T1a–2N0M0 стадии, средний возраст – 57,8 ± ± 1,7 года, которые поступили на лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ и/или Томский областной онкологический диспансер. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 4 от 02.04.2018).

Материалом для исследования являлась стабилизированная ЭДТА венозная кровь в объеме 5 мл, взятая у пациенток дважды: перед оперативным лечением опухоли и на 3-и сутки после лечения. Наличие атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ определяли методом многоцветной проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре NovoCyte (Agilent Technologies, США) с помощью меченных различными флуорохромами моноклональных антител к CD45 (CD45-APC-Cy7, Biolegend, США) и EpCAM (EpCAM-BV605, Biolegend, США), а также витального красителя NucBlue Live Cell Stain Ready Probes reagent (Invitrogen, США).

Результаты исследования обрабатывали с использованием программ для статистического анализа Statistica 6.0 и IBM SPSS Statistics версии 26. При анализе бинарных данных для установления значимости различий использовали непараметрические критерии: тест Мак-Нимара для сравнения состояния пациенток до операции и после, критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для оценки количественного показателя и его прогностической ценности применяли критерий Манна–Уитни и ROC-анализ.

Результаты

При сравнении частот встречаемости атипичных/гибридных клеток EpCAM+CD45+ у больных РЭ до операции и на 3-и сутки после операции с помощью критерия Мак-Немара различий обнаружено не было (рис. 1).

У 11 из 55 больных РЭ спустя 4–5 лет наблюдения после лечения были выявлены метастазы и рецидивы рака. При сравнении частоты встречаемости атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ у больных РЭ с выявленными гематогенными метастазами и рецидивами и без таковых было обнаружено, что в крови у больных РЭ до операции, имеющих гематогенные метастазы и рецидивы после лечения,

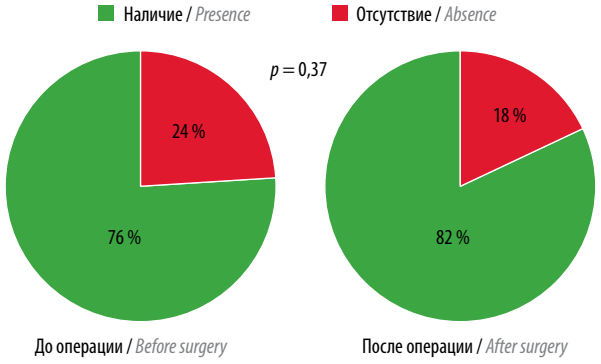

Рис. 1. *Диаграмма частот встречаемости клеток EpCAM+CD45+*
Fig. 1. *Frequency diagram of EpCAM+CD45+ cells*

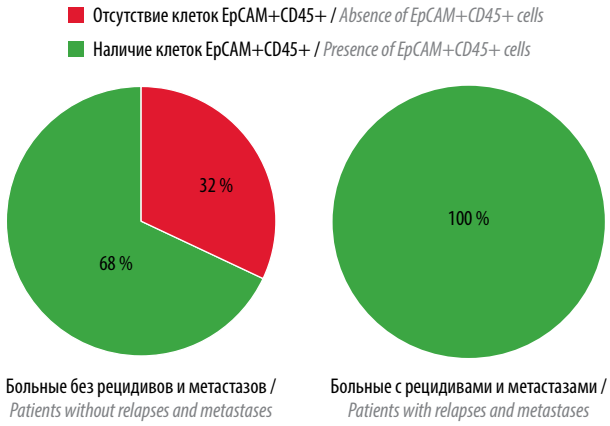

Рис. 2. *Диаграмма распределения частот встречаемости клеток EpCAM+CD45+ в крови до операции в группах больных без рецидивов и метастазов и с выявленными рецидивами и метастазами*
Fig. 2. *Frequency distribution diagram of EpCAM+CD45+ cells in blood before surgery among patients without relapses and metastases and with detected relapses and metastases*

чаще встречаются клетки EpCAM+CD45+ (p = 0,03) (рис. 2).

Для оценки прогностической значимости количества атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в крови первоначально было установлено, что концентрация клеток EpCAM+CD45+ у пациенток с развившимися рецидивами и метастазами составляет 125 (120; 387) клеток/мл, что выше (p = 0,022), чем у пациенток без указанных осложнений – 30 (0; 220) клеток/мл. При проведении ROC-анализа было установлено, что наилучшей точкой отсечения для модели является значение 80 клеток/мл. При таком значении чувствительность модели достигает 81,8 %, а специфичность – 67,7 %. Показатель площади под ROC-кривой составил 0,733, что говорит о хорошем качестве модели (рис. 3).

Обсуждение

Ряд исследований показывают, что атипичные/гибридные формы клеток EpCAM+CD45+ играют

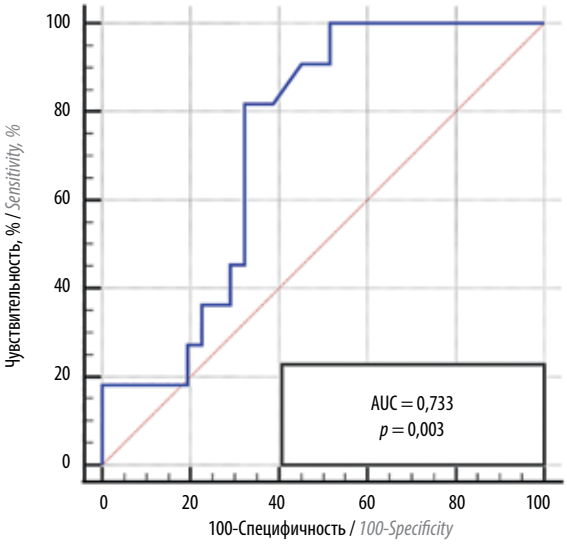

Рис. 3. *ROC-кривая прогнозирования развития метастазов и рецидивов рака эндометрия по концентрации клеток EpCAM+CD45+*

Fig. 3. *ROC-curve for predicting the development of metastases and complications of endometrial cancer by the concentration of EpCAM+CD45+ cells*

ключевую роль в прогрессировании рака, метастазировании и развитии лекарственной устойчивости [10, 13]. Согласно данным литературы, клетки EpCAM+CD45+ обладают большей выживаемостью в кровотоке из-за способности уходить от атак NK-клеток [14].

Показано, что при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы и меланоме слияние циркулирующих макрофагов и опухолевых клеток характеризуется фенотипом М2-макрофагов [15–17]. Кроме того, показано, что в солидных опухолях CAML присутствуют в крови на каждой стадии заболевания [18–21]. В исследованиях R. Sulaiman и соавт. (2022) было выявлено, что при РЭ наличие CAML не коррелировало ни со стадией, ни со степенью заболевания [12, 22, 23].

Проведенное нами проспективное исследование согласуется с данными литературы. Показано, что атипичные/гибридные формы клеток EpCAM+CD45+ связаны с риском возникновения рецидивов и гематогенных метастазов РЭ. При этом стоит заметить, что мы получили модель, которую можно оценить как хорошую. Это показывает целесообразность дальнейших исследований этих клеток с расширением молекулярных маркеров на атипичных опухолевых клетках.

Выводы

Наши данные подтверждают наличие атипичных/гибридных форм клеток EpCAM+CD45+ в периферической крови у пациенток с опухолями эндометрия. Полученные результаты показывают их хорошую прогностическую значимость в оценке риска развития рецидивов и метастазов РЭ. Целесообразны исследования их количества в крови как дополнительного маркера в жидкостной биопсии, что будет иметь значение для лучшей прогностической стратификации онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. (In Russ.)
2. 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(3): 209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
3. Alonso-Alconada L., Muinelo-Romay L., Madissoo K. et al. Molecular profiling of circulating tumor cells links plasticity to the metastatic process in endometrial cancer. Mol Cancer 2014;13:223. DOI: 10.1186/1476-4598-13-223
4. Кайгородова Е.В. Циркулирующие опухолевые клетки: клиническое значение при раке молочной железы (обзор литературы). Вестник РАМН 2017;72(6):450–7. DOI: 10.15690/vramn833
Kaigorodova E.V. Circulating tumor cells: clinical significance in breast cancer (literature review). Vestnik RAMN = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences 2017;72(6):450–7. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn833
5. Kaigorodova E.V., Kozik A.V., Zavaruev I.S., Grishchenko M.Y. Hybrid/atypical forms of circulating tumor cells: current state of the art. Biochemistry (Mosc) 2022;87(4):380–90. DOI: 10.1134/S0006297922040071
6. Ding J., Jin W., Chen C. et al. Tumor associated macrophage × cancer cell hybrids may acquire cancer stem cell properties in breast cancer. PLoS One 2012;7(7):e41942. DOI: 10.1371/journal.pone.0041942
7. Gubbels J.A., Felder M., Horibata S. et al. MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumor cells. Mol Cancer 2010;9:11. DOI: 10.1186/1476-4598-9-11
8. Baligar P., Mukherjee S., Kochat V. et al. Molecular and cellular functions distinguish superior therapeutic efficiency of bone marrow CD45 cells over mesenchymal stem cells in liver cirrhosis. Stem Cells 2016;34(1):135–47. DOI: 10.1002/stem.2210
9. Adams D., Adams D.K., Lin S.H. et al. Cancer-associated macrophage-like cells as prognostic indicators of overall survival in a variety of solid malignancies. J Clin Oncol 2017;35(15):11503. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.11503
10. Manjunath Y., Porciani D., Mitchem J.B. et al. Tumor-cell-macrophage fusion cells as liquid biomarkers and tumor enhancers in cancer. Int J Mol Sci 2020;21(5):1872. DOI: 10.3390/ijms21051872
11. Кайгородова Е.В., Заваруев И.С., Грищенко М.Ю., Чернышова А.Л. Особенности встречаемости атипичных (гибридных) форм клеток EpCAM+CD45+ у больных раком эндометрия. Материалы VI Всероссийской конференции по молекулярной онкологии. Успехи молекулярной онкологии 2021;8(4):5–163.

DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-5-163
Kaigorodova E.V., Zavaruev I.S., Grishchenko M.Yu., Chernyshova A.L. Features of occurrence of atypical (hybrid) forms of EpCAM+CD45+ cells in patients with endometrial cancer. Materials of the VI All-Russian Conference on Molecular Oncology. Uspekhi molekularnoy onkologii = Advances in molecular oncology 2021;8(4):5–163. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-5-163
12. Sulaiman R., De P., Aske J.C. et al. Identification and morphological characterization of features of circulating cancer associated macrophage-like cells (CAMLs) in endometrial cancers. Cancers 2022;14:4577. DOI: 10.3390/cancers14194577
13. Pawelek J.M., Chakraborty A.K. The cancer cell--leukocyte fusion theory of metastasis. Adv Cancer Res 2008;101:397–444. DOI: 10.1016/S0065-230X(08)00410-7
14. Akhter M.Z., Sharawat S.K., Kumar V. et al. Aggressive serous epithelial ovarian cancer is potentially propagated by EpCAM+CD45+ phenotype. Oncogene 2018;37:2089–103. DOI: 10.1038/s41388-017-0106-y
15. Clawson G.A., Matters G.L., Xin P. et al. "Stealth dissemination" of macrophage-tumor cell fusions cultured from blood of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. PLoS One 2017;12(9):e0184451. DOI: 10.1371/journal.pone.0184451
16. Clawson G.A., Matters G.L., Xin P. et al. Macrophage-tumor cell fusions from peripheral blood of melanoma patients. PLoS One 2015;10(8):e0134320. DOI: 10.1371/journal.pone. 0134320
17. Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D. et al. Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancer. Mol Biol 2014;48(3):384–9.
18. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Molecular targets for the therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors). Asia-Pacific J Clin Oncol 2018;14(3):134–40. DOI: 10.1111/ajco.12780
19. Adams D.L., Martin S.S., Alpaugh R.K. et al. Circulating giant macrophages as a potential biomarker of solid tumors. Proc Natl Acad Sci USA 2014;111(9):3514–9. DOI: 10.1073/pnas. 1320198111
20. Mu Z., Benali-Furet N., Uzan G. et al. Detection and characterization of circulating tumor associated cells in metastatic breast cancer. Int J Mol Sci 2016;17(10):1665. DOI: 10.3390/ijms17101665
21. Manjunath Y., Suvilesh K.N., Mitchem J.B. et al. Circulating tumor-macrophage fusion cells and circulating tumor cells complement non-small-cell lung cancer screening in patients with suspicious lung-RADS 4 nodules. JCO Precis Oncol 2022;6:e2100378. DOI: 10.1200/PO.21.00378
22. Спирина Л.В., Бочкарева Н.В., Кондакова И.В. и др. Регуляция инсулиноподобного роста протеасомной системы NF-κB при раке эндометрия. Молекулярная биология 2012;(46):407–13. DOI: 10.1134/S0026893312020173
Spirina L.V., Bochkareva N.V., Kondakova I.V. et al. Regulation of insulin-like growth of the NF-kB proteasome system in endometrial cancer. Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology 2012;(46):407–13. (In Russ.). DOI: 10.1134/S0026893312020173
23. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Нужна ли реабилитация больным с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома? Сибирский онкологический журнал 2010;(5):71–7.
Bochkareva N.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L. Do patients with hyperplastic processes and endometrial cancer need rehabilitation against the background of metabolic syndrome? Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Oncological Journal 2010;(5):71–7. (In Russ.)

Благодарности. Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского научно-исследовательского института онкологии за возможность использования научного оборудования.
Acknowledgements. The authors express their gratitude to the Center for Collective Use "Medical Genomics" of the Tomsk Research Institute of Oncology for the opportunity to use scientific equipment.

Вклад авторов
Е.В. Кайгородова: проведение исследований, анализ и интерпретация данных, разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи, критическая доработка с внесением ценного интеллектуального содержания;
И.С. Заваруев: проведение исследований, анализ и интерпретация данных, написание статьи;
А.Л. Чернышова: участие в клинических исследованиях, выполнение диагностики и лечения онкологических больных, утверждение окончательного варианта статьи;
М.Ю. Грищенко: анализ и интерпретация данных, участие в клинических исследованиях, выполнение диагностики и лечения онкологических больных, поиск литературы по теме исследования, утверждение окончательного варианта статьи.
Authors' contributions
E.V. Kaigorodova: conducting research, analyzing and interpreting data, developing the concept and design of the study, writing the article, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;
I.S. Zavaruev: conducting research, analyzing and interpreting data, writing the article;
A.L. Chernyshova: participation in clinical trials, diagnostics and treatment of cancer patients, approval of the final version of the article;
M.Yu. Grishchenko: analysis and interpretation of data, participation in clinical trials, diagnostics and treatment of cancer patients, search for literature on the topic of the study, approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
Е.В. Кайгородова / E.V. Kaigorodova: https://orcid.org/0000-0003-4378-6915
И.С. Заваруев / I.S. Zavaruev: https://orcid.org/0000-0002-4040-3408
А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: https://orcid.org/0000-0002-8194-2811
М.Ю. Грищенко / M.Yu.Grishchenko: https://orcid.org/0000-0002-0961-7336

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ МД-2017.2020.7.
Funding. The study was supported by a grant from the President of the Russian Federation MD-2017.2020.7.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 4 от 02.04.2018).
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 4 dated April 2, 2018).

Статья поступила: 09.01.2023. **Принята к публикации:** 28.03.2023.
Article submitted: 09.01.2023. **Accepted for publication:** 28.03.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-109-118

CC BY 4.0

Клинико-морфологические особенности у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия, получивших иммунотаргетную терапию

Л.А. Коломиец[1, 2], М.Н. Стахеева[1–3], О.Н. Чуруксаева[1], А.Б. Виллерт[1], А.Л. Чернышова[1], В.Г. Сисакян[4, 5], И.Ю. Лоц[5], Н.М. Чернорубашкина[6], В.Н. Журман[7, 8], А.А. Гречкина[7], Е.Н. Александрова[9], Н.Э. Мусаева[10], О.В. Дидук[10], Н.А. Булыгина[10], Д.А. Пятина[10], И.Л. Образ[10], А.В. Кречетова[10], М.А. Данилова[11], М.А. Ходжахова[12], А.А. Мальцева[1], Н.А. Ермак[1]

[1]НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;
[2]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;
[3]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» Минобрнауки России; Россия, 634050 Томск, проспект Ленина, 36;
[4]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52;
[5]ГБУЗ НО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 630108 Новосибирск, ул. Плахотного, 2;
[6]ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 664035 Иркутск, ул. Фрунзе, 32;
[7]ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690105 Владивосток, ул. Русская, 59;
[8]ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 690002 Владивосток, проспект Острякова, 2;
[9]ГБУ РС (Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер»; Россия, 677005 Якутск, ул. Стадухина, 81, корп. 1;
[10]КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;
[11]ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер»; Россия, 693010 Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3;
[12]ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта»; Россия, 650036 Кемерово, ул. Волгоградская, 35

Контакты: Лариса Александровна Коломиец *kolomietsla@oncology.tomsk.ru*

Введение. Рак эндометрия (РЭ) – одна из наиболее значимых проблем онкогинекологии. Основной причиной смертности при этом заболевании, как и в случае других злокачественных новообразований, является опухолевое прогрессирование. В прогностическом отношении большое значение придается наличию мутаций, ассоциированных с дефицитом системы репарации неспаренных оснований. Иммунотаргетная терапия (ИТТ) – ленватиниб в сочетании с пембролизумабом – представляется наиболее эффективным решением во 2-й линии лечения прогрессирующего РЭ без микросателлитной нестабильности. В то же время группа таких больных неоднородна по показателям выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне ИТТ, что обусловливает сохраняющуюся необходимость поиска надежных параметров, устойчиво ассоциированных с длительностью ВБП при данном виде лечения.

Цель исследования – анализ клинико-морфологических особенностей у пациенток с прогрессирующим РЭ в зависимости от длительности ВБП при ИТТ.

Материалы и методы. В исследование вошли данные о пациентках (n = 36) с прогрессирующим РЭ, получивших ИТТ в онкодиспансерах на территории Сибири и Дальнего Востока России. Для общей группы пациенток выполнен анализ показателей ВБП с использованием метода Каплана–Мейера. При этом под ВБП понималось время от начала ИТТ до прогрессирования или летального исхода на фоне ее проведения. Влияние выбранных факторов (клинико-морфологические параметры, особенности лечения, а также нежелательные явления) на ВБП оценивали с использованием *log-rank*-критерия. Затем участниц исследования разделили на 2 подгруппы (15 и 9 женщин) в зависимости от медианы ВБП. Для выявления значимых различий в подгруппах сравнения по выбранным факторам использовали критерии Манна–Уитни для независимых выборок (количественные показатели) и Фишера (качественные показатели). Различия считали статистически достоверными при достижении уровня значимости (p <0,05); обсуждали также данные на уровне статистической тенденции (p <0,10).

Результаты. В исследуемой группе медиана ВБП на ИТТ составила 9,7 мес (точка отсечения), что было принято в качестве критерия ответа. Среди 74 параметров, отражающих клинико-морфологические особенности у больных

с прогрессирующим РЭ, ассоциированными с ВБП были метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов (p = 0,028), парааортальных лимфатических узлов (p = 0,014), костные метастазы (p = 0,080) и степень экспрессии рецепторов к эстрогенам в опухолевых клетках (p = 0,071). Среди пациенток, имевших длительность ВБП ≥9,7 мес, в сравнении с теми, у кого зарегистрировано прогрессирование до указанного срока, чаще отмечены частичный регресс опухоли как максимальный ответ на ИТТ (62,5 % против 7,14 %, p = 0,011), бóльшая длительность ответа (медиана ВБП 15,11 ± 1,10 мес против 4,47 ± 0,57 мес, p = 0,00007), отсутствие очагов в тазовых/парааортальных лимфатических узлах (89 % против 50 %, p = 0,069 и 89 % против 47 %, p = 0,048 соответственно). В подгруппе больных с развившимся до 9,7 мес прогрессированием с большей частотой регистрировалась стабилизация как максимальный ответ на ИТТ: 78,6 % против 37,5 %, p = 0,072.
Выводы. ИТТ может рассматриваться в качестве одной из потенциально перспективных терапевтических опций при прогрессирующем РЭ. Дальнейшие исследования в этом направлении должны быть направлены на поиск критериев, позволяющих более точно выделить среди больных РЭ тех, кому данная терапия принесет наибольшую пользу.

Ключевые слова: рак эндометрия, клинико-морфологические особенности, выживаемость без прогрессирования, иммунотаргетная терапия, ленватиниб, пембролизумаб

Для цитирования: Коломиец Л.А., Стахеева М.Н., Чуруксаева О.Н. и др. Клинико-морфологические особенности у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия, получивших иммунотаргетную терапию. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):109–18. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-109-118

Clinical and morphological features in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy

L.A. Kolomiets[1, 2], M.N. Stakheeva[1–3], O.N. Churuksaeva[1], A.B. Villert[1], A.L. Chernyshova[1], V.G. Sisakyan[4, 5], I.Yu. Lots[5], N.M. Chernorubashkina[6], V.N. Zhurman[7, 8], A.A. Grechkina[7], E.N. Aleksandrova[9], N.E. Musaeva[10], O.V. Diduk[10], N.A. Bulygina[10], D.A. Pyatina[10], I.L. Obraz[10], A.V. Krechetova[10], M.A. Danilova[11], M.A. Khodzhakhova[12], A.A. Malsteva[1], N.A. Ermak[1]

[1]Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;
[2]Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;
[3]National Research Tomsk State University, Ministry of Education and Science of Russia; 36 Lenina Prospekt, Tomsk 634050, Russia;
[4]Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasnyy Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia;
[5]Novosibirsk Regional Clinical Oncology Center; 2 Plakhotnogo St., Novosibirsk 630108, Russia;
[6]Regional Oncology Center; 32 Frunze St., Irkutsk 664035, Russia;
[7]Primorsky Regional Oncology Center; 59 Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia;
[8]Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Ostryakova Prospekt, Vladivostok 690002, Russia;
[9]Yakut Republican Oncology Center; Build. 1, 81 Stadukhina St., Yakutsk 677005, Russia;
[10]A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Oncological Center; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;
[11]Sakhalin Regional Oncology Center; 3 Gorkogo St., Yuzhno-Sakhalinsk 693010, Russia;
[12]M.S. Rappoport Kuzbass Clinical Oncology Center; 35 Volgogradskaya St., Kemerovo 650036, Russia

Contacts: Larisa Aleksandrovna Kolomiets *kolomietsla@oncology.tomsk.ru*

Background. Endometrial cancer (EC) is one of the most significant oncogynecological problems. The main mortality cause in this disease, as in the case of other malignant neoplasms, is the tumor progression. The presence of mutations associated with mismatch repair-deficient is of great prognostic importance. Immunotargeting therapy (ITT), lenvatinib in combination with pembrolizumab, seems to be the most effective solution in the second line treatment of advanced EC without microsatellite instability. At the same time, the group of such patients is heterogeneous in terms of progression-free survival (PFS) on ITT. So that it determines the continuing need to search for reliable parameters steadily associated with the PFS duration in this type of treatment.
Aim. To analyze the clinical and morphological features in patients with advanced EC depending on the PFS duration on ITT.
Materials and methods. The study included data on patients (n = 36) with advanced EC who received ITT in oncological dispensaries in Siberia and the Russian Far East. The overall patients' group was analyzed using the Kaplan–Meier method. PFS was defined as the time from the ITT initiation until progression or death against the background of treatment. The influence of the selected factors (clinical and morphological parameters, treatment features, and adverse events) on PFS was assessed using a log-rank criterion. The study participants were then divided into 2 subgroups (15 women and 9 women) according to median PFS. Mann–Whitney tests for independent samples (quantitative measures), and Fisher's tests (qualitative measures) were used to identify significant differences in comparison subgroups for the selected factors. Differences were considered statistically significant when the significance level was reached (p <0.05); data at the statistical trend level (p <0.10) were also discussed.

Results. In the study group, median PFS on ITT was 9.7 months (cut-off point), which was accepted as a response criterion. Among the 74 parameters reflecting clinical and morphological features in patients with advanced EC, metastatic lesions of pelvic lymph nodes ($p = 0.028$), para-aortic lymph nodes ($p = 0.014$), bone metastases ($p = 0.080$), and degree of estrogen receptor expression in tumor cells ($p = 0.071$) were associated with PFS. Partial regression as the maximal response to ITT (62.5 % vs 7.14 %, $p = 0.011$), as well as longer duration of response (median PFS 15.11 ± 1.10 months *vs* 4.47 ± 0.57 months, $p = 0.00007$), and the absence of foci in the pelvic/para-aortic lymph nodes (89 % *vs* 50 %, $p = 0.069$, and 89 % vs 47 %, $p = 0.048$, respectively), were more frequently observed in patients with a duration of median PFS ≥9.7 months compared to those with progression before 9.7 months. Stabilization as the maximum response to ITT (78.6 % vs 37.5 %, $p = 0.072$) was more frequently registered in the subgroup of patients with progression up to 9.7 months.
Conclusion. ITT can be considered as a potentially promising therapeutic option in advanced EC. Further research in this direction should be aimed at finding criteria to identify patients with EC who would have most benefit from this type of therapy more accurately.

Keywords: endometrial cancer, clinical and morphological features, progression-free survival, immunotargeting therapy, lenvatinib, pembrolizumab

For citation: Kolomiets L.A., Stakheyeva M.N., Churuksaeva O.N. et al. Clinical and morphological features in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):109–18. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-109-118

Введение

Рак эндометрия (РЭ) представляет собой одну из наиболее значимых проблем мирового здравоохранения. По данным Всемирного фонда изучения рака (World Cancer Research Fund International) на 2020 г., это заболевание находится на 6-м месте по частоте встречаемости среди злокачественных новообразований у женского населения. В этом же году в мире было зафиксировано 417 тыс. новых случаев РЭ, а смертность составила 97 370 случаев [1]. При этом показатели распространенности и заболеваемости для РЭ, а также смертность от него продолжают расти. Подобная ситуация, наиболее вероятно, обусловлена усилением воздействия эндо- и экзогенных факторов риска. Наибольшее значение среди них имеют метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет и увеличение продолжительности жизни [2].

Примерно в 75 % случаев болезнь диагностируется на ранней стадии, а основным методом лечения является хирургический [3]. Главные причины смертности от РЭ, как и при других злокачественных новообразованиях, – прогрессирование и рецидивирующее течение заболевания. Риск рецидива традиционно определяется на основании гистологического типа, стадии по классификации FIGO (The International Federation of Gynaecology and Obstetrics, Международная федерация гинекологии и акушерства), а также таких критериев, как глубина инвазии миометрия и лимфоваскулярная инвазия при эндометриоидном гистотипе [4]. На фоне широкого внедрения в клиническую практику молекулярного профилирования некоторые из выявленных параметров идентифицированы как факторы высокого (например, мутация/гиперэкспрессия гена *p53*) или низкого (в частности, мутация *POLE*) риска рецидива [5, 6]. У пациенток с высоким риском частота рецидивирования находится в пределах от 15 до 25 %; при этом вероятность рецидива на протяжении 5-летнего периода может составлять 40–60 % [7, 8].

Пациенткам с прогрессирующим РЭ возможно проведение хирургического вмешательства или лучевой терапии (ЛТ) в сочетании со стандартной системной химиотерапией (ХТ) 1-й линии (карбоплатин + паклитаксел). Среди пациенток с метастатическим РЭ, у которых развился рецидив после оперативного лечения, ответ на применение указанной комбинации достигается в 40–62 % случаев, а ожидаемая общая выживаемость составляет от 13 до 29 мес [9].

Следует констатировать, что на сегодняшний день отсутствует консенсус относительно наиболее приемлемых методов лечебного воздействия при рецидиве РЭ во 2-й и 3-й линиях. В дополнение к риску токсичности показатели активности химиотерапевтических агентов начиная со 2-й линии и далее остаются невысокими. У пациенток с рецидивом на протяжении 6 мес после ХТ 1-й линии, вероятнее всего, не будет ответа на терапию 2-й линии. Более того, ограниченные данные свидетельствуют о потенциальной резистентности опухоли к стандартным препаратам, в частности к доцетакселу [10]. Этот феномен во многом аналогичен платинорезистентности, наблюдаемой при раке яичников [11]. В связи с перечисленными факторами сохраняется актуальной потребность практического здравоохранения в разработке адекватных лечебных режимов для прогрессирующего РЭ [12].

В сложившейся ситуации одной из стратегий оптимизации традиционных подходов становится иммунотерапия. Согласно результатам геномного и транскриптомного анализа, от 25 до 30 % случаев РЭ характеризуются высокой частотой соматических мутаций, ассоциированных с дефицитом системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair-deficient, dMMR) [13].

В 2017 г. FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) одобрило препарат пембролизумаб в качестве терапии 2-й линии при злокачественных новообразованиях независимо от их типа с высокой микросателлитной нестабильностью (high level microsatellite instability, MSI-H) и/или dMMR (MSI-H/dMMR). Пембролизумаб (Кейтруда®, Merck Sharp & Dohme, США) – препарат высокоселективных моноклональных анти-PD-1-антител (programmed cell death <receptor>, PD; рецептор программируемой клеточной гибели) (класса IgG4), которые препятствуют взаимодействию молекулы PD-1 с ее лигандами: PD-L1 и PD-2 (programmed cell death <receptor> ligand, PD-L; лиганд рецептора программируемой клеточной гибели) [14]. Блокирование рецептора PD-1 нивелирует угнетение противоопухолевого иммунного ответа, опосредованное PD-1/PD-L1-молекулярным путем. Значения частоты объективных ответов и медианы безрецидивной выживаемости при прогрессирующем MSI-H/dMMR-ассоциированном РЭ на фоне применения пембролизумаба достигли 57,1 (42,2; 71,2) % и 25,7 (4,9; не достигнута) мес соответственно [15]. Однако среди пациенток, не подвергнутых стратификации по признаку наличия MSI-H и/или dMMR, частота объективных ответов составила лишь 11,2 (5,9–18,8) % [16].

Дальнейшие исследования показали, что назначение совместно с пембролизумабом ленватиниба может быть высокоэффективной терапевтической опцией в отсутствие MSI-H и/или dMMR. Этот препарат представляет собой мультикиназный ингибитор ряда рецепторов: факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 1–3 и фибробластов (fibroblast growth factor receptors, FGFR) 1–4, тромбоцитарного фактора роста альфа (platelet-derived growth factor receptors alpha, PDGFRα), трансмембранного рецептора с тирозинкиназной активностью (rearranged during transfection, RET) и рецептора тирозинкиназы III типа (receptor tyrosine kinase gene, KIT). Известно, что активация фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) индуцирует ангиогенез – один из ключевых процессов, обусловливающих прогрессию и метастазирование РЭ. Вероятно, ленватиниб способствует переключению паттерна опухолевого микроокружения на иммуностимулирующий, что создает условия для реализации антинеопластических эффектов пембролизумаба [17–19].

В настоящее время для лечения пациенток с прогрессирующим РЭ используется вариант иммунотаргетной терапии (ИТТ) – комбинация пембролизумаб + ленватиниб. Она продемонстрировала обнадеживающую противоопухолевую активность в случаях РЭ без MSI-H и/или dMMR при отсутствии показаний к хирургическому вмешательству либо ЛТ и зарегистрирована FDA 17 сентября 2019 г. (в России – в июне 2020 г.). Применение указанного протокола увеличивает частоту объективных ответов до 38,3 % [15, 20–24]. Перспектива дальнейших изысканий связана с поиском критериев, на основании которых можно будет более уверенно выделить среди больных РЭ категорию с наибольшей потенциальной пользой от данной терапии.

Цель исследования – анализ клинико-морфологических особенностей у пациенток с прогрессирующим РЭ в зависимости от длительности выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне ИТТ.

Материалы и методы

В исследовании обобщены данные о пациентках (n = 36) с прогрессирующим РЭ, получивших ИТТ в онкологических диспансерах на территории Сибири и Дальнего Востока России. У всех больных при генетическом тестировании MSI-H и/или dMMR не выявлены. Прогрессирование заболевания во всех случаях имело место на фоне предшествующего системного лечения. Анализ основных клинических и морфологических показателей проводился по специально разработанной анкете, включающей 74 клинико-морфологических параметра. Представленные сведения носили деперсонализированный характер.

Первая больная получала ИТТ с сентября 2020 г., остальные – начиная с февраля 2021 г. Терапию проводили по схеме: пембролизумаб 200 мг внутривенно 1 раз в 3 нед + ленватиниб 20 мг перорально 1 раз в сутки (21-дневные циклы). Анализировали параметры, отражающие возрастные и клинико-морфологические аспекты течения болезни, особенности лечения, а также частоту встречаемости нежелательных явлений (НЯ). Для общей группы пациенток выполнен анализ показателей ВБП с применением метода Каплана–Мейера; значением ВБП было время от начала ИТТ до прогрессирования или летального исхода на фоне ее проведения. Влияние проанализированных параметров на ВБП оценивали с использованием *log-rank*-критерия. Затем участниц исследования разделили на 2 подгруппы в зависимости от медианы ВБП (мВБП): 1-ю подгруппу (n = 15) составили пациентки, у которых при проведении ИТТ были отмечены признаки прогрессирования заболевания до достижения мВБП, во 2-ю (n = 9) вошли пережившие мВБП без прогрессирования. С целью выявления значимых различий в подгруппах сравнения по охарактеризованным ранее выбранным параметрам использовали критерии Манна–Уитни для независимых выборок (количественные показатели) и Фишера (качественные показатели). Различия считали статистически достоверными при достижении уровня значимости (p <0,05). Обсуждали также данные на уровне статистической тенденции (p <0,1).

Результаты и обсуждение

Анализ возрастных особенностей пациенток с прогрессирующим РЭ, морфологических характеристик и стадий процесса приведен в табл. 1.

Представленные данные свидетельствуют о том, что 19,4 % получивших ИТТ пациенток находились в репродуктивном периоде, при том что средний возраст в группе составлял 57,1 года. У 50 % исследуемых первично диагностировался РЭ III–IV стадий. В преобладающем большинстве (88,9 %) случаев выявлялась эндометриоидная карцинома, причем в 75 % – умеренной и низкой степени дифференцировки; в >50 % случаев определялась глубокая инвазия миометрия.

Сведения о предшествующей терапии, проведенной пациенткам с прогрессирующим РЭ, суммированы в табл. 2.

Таким образом, основным (97,2 % случаев) методом первичного лечения в исследуемой группе был хирургический. В то же время лимфодиссекция выполнена только в 66,7 % случаев, несмотря на значительную долю больных с III–IV стадиями, наличием глубокой инвазии миометрия и выраженной степенью злокачественности процесса. В связи с этим адъювантную ЛТ и ХТ получили 66,7 и 50 % пациенток соответственно. Последующее прогрессирование РЭ в ходе динамического наблюдения (при количестве линий ХТ ≥3) имело место у 55,6 % респонденток, по поводу чего в 13,5 % случаев проводилась ЛТ, в 19,4 % – хирургическое лечение и в 80,6 % случаев – противорецидивные курсы ХТ.

В табл. 3 отражены сведения относительно локализации метастазов у больных с прогрессирующим РЭ как причиной назначения ИТТ, а также об ее эффективности.

Видно, что прогрессирование выражалось главным образом в метастатическом поражении легких, лимфатических узлов (ЛУ) (регионарных и отдаленных) и генерализации процесса в виде канцероматоза. Оценка эффективности ИТТ показала, что в значительной части (61,1 %) случаев наблюдалась стабилизация; в 22,2 % имел место частичный ответ. Необходимо подчеркнуть, что хотя ни у одной пациентки не зарегистрирован полный ответ, частота дальнейшего прогрессирования на фоне ИТТ также была низкой (5,6 %).

Оценка частоты встречаемости и структуры нежелательных явлений в ходе ИТТ представлена в табл. 4.

Следует отметить, что характер и частота нежелательных явлений (преимущественно I–II степени) в целом соответствовали наблюдаемым в опубликованных ранее работах [25, 26]. При этом лишь у 22,2 % исследуемых потребовалась редукция дозы ленватиниба; отмены препарата не было ни в одном случае (см. табл. 3). Сроки наблюдения за пациентками составили от 2 до 19 мес.

Таблица 1. *Возрастные характеристики и клинические особенности больных с прогрессирующим раком эндометрия, получивших иммунотаргетную терапию*

Table 1. *Age-related and clinical features of patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy*

Показатель Parameter	Значение (n = 36) Value (n = 36)
Средний возраст, лет Mean age, years	57,1 (42,0–74,0)
Доля пациенток в возрасте до 49 лет, % Number of patients up to 49 years old, %	19,4
Стадия (FIGO), %: Stage (FIGO), %:	
I	30,6
II	19,4
III	25,0
IV	25,0
Тип опухоли, %: Tumor type, %:	
эндометриоидная аденокарцинома endometrioid adenocarcinoma	88,9
серозная, муцинозная аденокарцинома и др. serous, mucinous adenocarcinoma, etc.	11,1
Степень злокачественности, n (%): Grade, n (%):	
G_1	9 (25,0)
G_2	17 (47,2)
G_3	3 (8,3)
Размеры опухоли: Tumor size:	
вся полость матки, n (%) entire uterine cavity, n (%)	10 (27,8)
Инвазия миометрия, n (%): Myometrium invasion, n (%):	
<1/2	15 (41,7)
>1/2	21 (58,3)
Лимфоваскулярная инвазия, n (%): Lymphovascular invasion, n (%):	
есть present	7 (19,4)
нет absent	12 (33,3)
нет данных no data	17 (47,3)
Первично-множественное заболевание, n (%) Primary multiple disease, n (%)	4 (11,1)
Наличие рецепторов к эстрогенам в опухолевых клетках, n (%): Presence of estrogen receptors in tumor cells, n (%):	
есть present	15 (41,7)
нет/не определялось absent/not defined	21 (58,3)

Таблица 2. *Характер и объем предшествующего лечения у больных с прогрессирующим раком эндометрия, получивших иммунотаргетную терапию, n (%)*
Table 2. *Pattern and extent of previous treatment in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy, n (%)*

Показатель Parameter	Значение (n = 36) Value (n = 36)
Хирургическое лечение Surgery	35 (97,2)
Лимфодиссекция: Lymph node dissection:	
да yes	24 (66,7)
нет no	11 (30,6)
неизвестно unknown	1 (2,7)
Адъювантная ЛТ: Adjuvant RT:	
да yes	24 (66,7)
неизвестно/нет unknown/no	12 (33,3)
Адъювантная ХТ: Adjuvant CT:	
да yes	18 (50,0)
неизвестно/нет unknown/no	4 (11,1)*
Прогрессирование (количество линий ХТ): Progression (number of CT lines):	
<3	16 (44,4)
≥3	20 (55,6)
Предшествующая терапия: Previous therapy:	
хирургическое вмешательство surgery	7 (19,4)
ЛТ RT	5 (13,9)
ХТ CT	29 (80,6)

Примечание. **Остальные 11 пациенток не достигли срока наблюдения, равного медиане выживаемости без прогрессирования, на момент подсчета данных.*
ЛТ – лучевая терапия; ХТ – химиотерапия.
Note. **The remaining 11 patients had not reached the median progression-free survival follow-up period at the time of data counting.*
RT – radiation therapy; CT – chemotherapy.

Таблица 3. *Локализация метастазов у больных с прогрессирующим раком эндометрия, получивших иммунотаргетную терапию, и ее эффективность, n (%)*
Table 3. *Localization of metastases in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy, and its effectiveness, n (%)*

Показатель Parameter	Значение (n = 36) Value (n = 36)
Локализация метастазов: Localization of metastases:	
регионарные ЛУ regional LN	10 (27,8)
тазовые ЛУ pelvic LN	11 (30,6)
парааортальные ЛУ para-aortic distant LN	12 (33,3)
легкие lungs	16 (44,4)
кости bones	7 (19,4)
канцероматоз carcinomatosis	15 (41,7)
местный рецидив local recurrence	9 (25,0)
Эффект схемы ленватиниб + пембролизумаб: Effect of lenvatinib + pembrolizumab:	
полный complete	0
частичный partial	8 (22,2)
стабилизация stabilization	22 (61,1)
прогрессирование (смерть) progression (death)	2 (5,6)
неявка no show	1 (2,8)
Редукция дозы ленватиниба Lenvatinib dose reduction	8 (22,2)
Временная отмена ленватиниба Lenvatinib discontinuation	0

Примечание. *ЛУ – лимфатические узлы.*
Note. *LN – lymph nodes.*

Проведенный анализ показал, что в исследуемой группе мВБП на фоне ИТТ составила 9,7 мес (табл. 5).

Согласно данным литературы, посвященной результатам применения комбинации пембролизумаб + ленватиниб, мВБП была равной 7,2 мес [27]. В настоящем исследовании значение мВБП по состоянию на декабрь 2022 г. составило 9,7 мес. Кроме того, анализ графика кумулятивной выживаемости продемонстрировал отсутствие случаев прогрессирования после 9,7 мес терапии (рис. 1). С учетом этого всех пациенток с прогрессирующим РЭ, получивших ИТТ, разделили на 2 подгруппы: 1) те, кто на фоне лечения имел длительность ВБП ≥9,7 мес; 2) те, у кого в указанный срок зарегистрировано прогрессирование заболевания (т. е. идентифицированные как ответившие и не ответившие на терапию соответственно).

Затем проанализировали факторы, связанные со статистическими различиями длительности ВБП в ходе ИТТ (в качестве критерия ответа принято значение медианы ≥9,7 мес). Среди 74 параметров, отражающих клинико-морфологические особенности у пациенток с прогрессирующим РЭ, достоверно ассоциированными с длительностью ВБП оказались

Таблица 4. *Частота и характер нежелательных явлений у больных с прогрессирующим раком эндометрия при проведении иммунотаргетной терапии, n (%)*
Table 4. *Frequency and pattern of adverse events in patients with advanced endometrial cancer during immunotargeting therapy, n (%)*

Показатель Parameter	Значение (n = 36) Value (n = 36)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	14 (38,9)
Слабость Fatigue	14 (38,9)
Снижение аппетита Decreased appetite	11 (30,6)
Диарея Diarrhea	4 (11,1)
Тошнота Nausea	2 (5,6)
Стоматит Stomatitis	2 (5,6)
Гипотиреоз Hypothyroidism	4 (11,1)
Изменение голоса Voice change	6 (16,7)
Анемия Anemia	1 (2,8)
Лейкопения Leukopenia	1 (2,8)
Боль и артралгия Pain and arthralgia	1 (2,8)
Ладонно-подошвенный синдром Palmar and plantar syndrome	1 (2,8)

Таблица 5. *Медиана выживаемости без прогрессирования у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия при иммунотаргетной терапии*
Table 5. *Median progression-free survival in patients with advanced endometrial cancer during immunotargeting therapy*

Показатели выживаемости без прогрессирования Progression-free survival rates	
Перцентиль Percentile	**Длительность, мес** Duration, months
25-й (нижний квартиль) 25th (lower quartile)	5,0
50-й (средний квартиль) 50th (middle quartile)	9,7
75-й (верхний квартиль) 75th (upper quartile)	Не достигнут Not reached

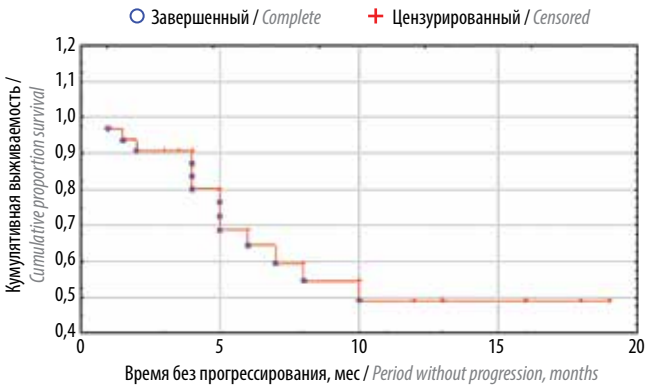

Рис. 1. *График кумулятивной безрецидивной выживаемости у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия при терапии пембролизумабом в комбинации с ленватинибом*
Fig. 1. *Cumulative recurrence-free survival graph in patients with advanced endometrial cancer treated with pembrolizumab in combination with lenvatinib*

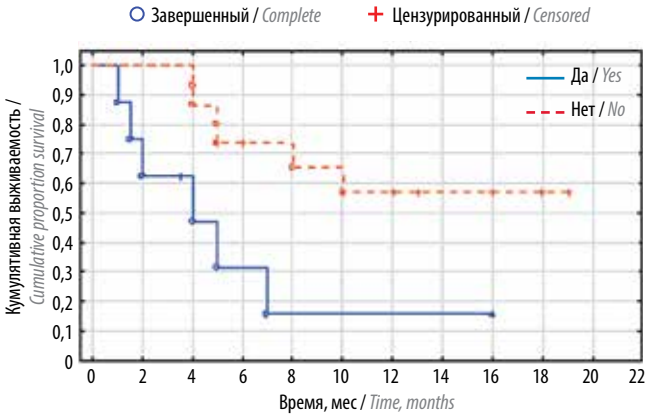

Рис. 2. *Взаимосвязь наличия метастазов в тазовых лимфатических узлах с длительностью выживаемости без прогрессирования у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия на фоне иммунотаргетной терапии*
Fig. 2. *Relationship of pelvic lymph node metastases presence to the progression-free survival in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy*

метастатическое поражение тазовых/парааортальных ЛУ, костные метастазы, а также степень экспрессии рецепторов к эстрогенам в клетках новообразования.

Присутствие метастатических очагов в ЛУ таза явилось одним из неблагоприятных факторов, связанных с ВБП (рис. 2). У таких больных мВБП составила 4 мес, при отсутствии же поражений указанной локализации она не была достигнута (p = 0,02847).

Аналогичное влияние на ВБП оказало наличие поражения парааортальных ЛУ (рис. 3): значение медианы в этих случаях было равным 5 мес. У имевших такие метастазы мВБП также не достигнута (p = 0,01417).

Еще одним значимым фактором, ассоциированным с ВБП на уровне статистической тенденции, оказался уровень экспрессии рецепторов к эстрогенам на опухолевых клетках (рис. 4). На фоне выраженной экспрессии

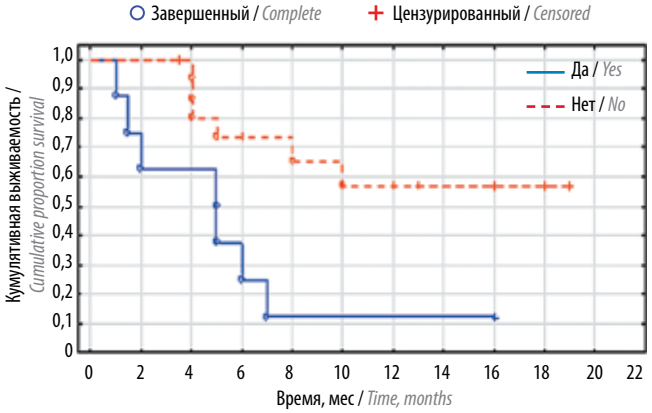

Рис. 3. *Взаимосвязь наличия метастазов в парааортальных лимфатических узлах с длительностью выживаемости без прогрессирования у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия на фоне иммунотаргетной терапии*

Fig. 3. *Relationship of para-aortic lymph node metastases presence to the progression-free survival duration in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy*

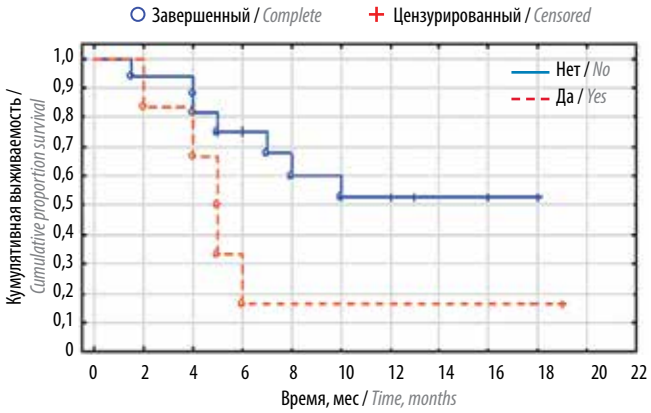

Рис. 5. *Взаимосвязь наличия костных метастазов с длительностью выживаемости без прогрессирования у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия на фоне иммунотаргетной терапии*

Fig. 5. *Relationship of the bone metastases presence to the progression-free survival duration in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy*

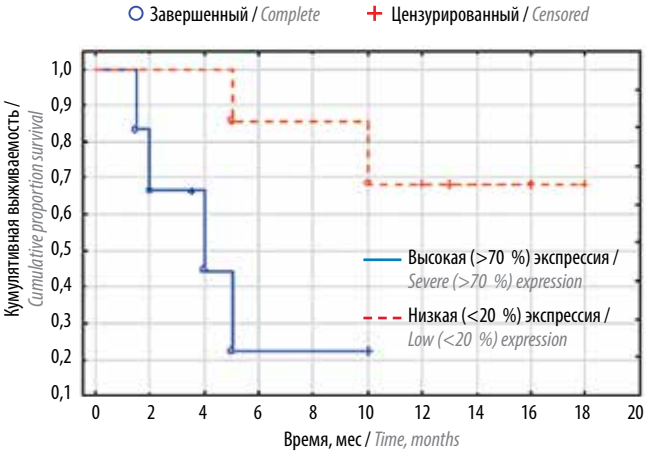

Рис. 4. *Взаимосвязь уровня экспрессии рецепторов к эстрогенам в опухолевых клетках с длительностью выживаемости без прогрессирования у пациенток с прогрессирующим раком эндометрия на фоне иммунотаргетной терапии*

Fig. 4. *Relationship of estrogen receptor expression levels in tumor cells to the progression-free survival duration in patients with advanced endometrial cancer treated with immunotargeting therapy*

мВБП составила 4 мес; у исследуемых с низким уровнем медиана достигнута не была ($p = 0,07056$).

Наконец, обнаружение костных метастатических очагов также характеризовалось негативным воздействием в отношении ВБП (рис. 5). При их наличии мВБП составила 4 мес, у пациенток без метастазов в кости она также не была достигнута ($p = 0,07985$).

Далее выполнили сравнение подгрупп пациенток с различной длительностью ответа на ИТТ по выраженности выбранных клинических и морфологических параметров, особенностей лечения и частоты нежелательных явлений. Установлено, что у имевших длительность ВБП ≥9,7 мес по сравнению с теми, у кого прогрессирование развилось ранее указанного срока, чаще отмечались следующие особенности:

– частичный регресс опухоли как максимальный ответ на ИТТ: 62,5 % против 7,14 % ($p = 0,011$);
– бóльшая длительность ответа: мВБП 15,11 ± 1,10 мес против 4,47 ± 0,57 мес ($p = 0,00007$);
– отсутствие очагов в тазовых и/или парааортальных ЛУ: 89 % против 50 % ($p = 0,069$) и 89 % против 47 % ($p = 0,048$) соответственно.

При этом у пациенток с прогрессированием до 9,7 мес чаще регистрировалась стабилизация как максимальный ответ на ИТТ – 78,6 % против 37,5 % ($p = 0,072$).

Важно подчеркнуть, что отсутствие случаев полного ответа на ИТТ может быть связано с особенностями исследуемой выборки: преобладанием больных с III–IV стадиями процесса, высокой степенью злокачественности поражения, особенностями предшествующего лечения и т. д. Тем не менее итоги исследования могут свидетельствовать об удовлетворительной эффективности ИТТ при прогрессирующем РЭ и взаимосвязи ее результата с рядом клинико-морфологических параметров. Особый интерес вызывает установление неблагоприятного влияния метастатического поражения ЛУ (парааортальных и/или тазовых) на эффективность лечения. Этот факт, вероятно, подтверждает значимость морфологической и функциональной полноценности иммунной системы для реализации терапевтических эффектов рассматриваемого метода.

Выводы

Иммунотаргетная терапия может рассматриваться в качестве одной из потенциально перспективных терапевтических опций при прогрессирующем РЭ. Очевидно, что с увеличением периода наблюдения

показатель мВБП может измениться. Дальнейшие исследования в этом направлении должны быть связаны с поиском надежных критериев, на основании которых можно будет с большей уверенностью выделить среди больных РЭ категорию тех, кому данная терапия принесет наибольшую пользу.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Endometrial cancer statistics. Available at: https://www.wcrf.org/cancer-trends/endometrial-cancer-statistics/html.
2. Morice P., Leary A., Creutzberg C. et al. Endometrial cancer. Lancet 2016;387(10023):1094–108. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00130-0
3. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63(1):11–30. DOI: 10.3322/caac.21166
4. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006;95(Suppl 1):S105–43. DOI: 10.1016/S0020-7292(06)60031-3
5. Bosse T., Nout R.A., McAlpine J.N. et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. Am J Surg Pathol 2018;42(5):561–8. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001020
6. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature 2013;497(7447):67–73. DOI: 10.1038/nature12113. Erratum in: Nature 2013;500(7461):242.
7. Matei D., Filiaci V., Randall M.E. et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. N Engl J Med 2019;380(24):2317–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1813181
8. De Boer S.M., Powell M.E., Mileshkin L. et al. PORTEC study group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(3):295–309. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30079-2. Erratum in: Lancet Oncol 2018;19(4):e184.
9. Abu-Rustum N., Yashar C., Arend R. et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2023;21(2):181–209. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0006
10. Garcia A.A., Blessing J.A., Nolte S. et al. Gynecologic Oncology Group. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a study by the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2008;111(1):22–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.06.013
11. Harries M., Gore M. Part II: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease. Lancet Oncol 2002;3(9):537–45. DOI: 10.1016/s1470-2045(02)00847-1
12. McMeekin S., Dizon D., Barter J. et al. Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. Gynecol Oncol 2015;138(1):18–23. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.04.026
13. Karamurzin Y., Rutgers J.K.L. DNA mismatch repair deficiency in endometrial carcinoma. Int J Gynecol Pathol 2009;28(3):239–55. DOI: 10.1097/PGP.0b013e31818d8fe6
14. Keytruda® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 11/2020 Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ, USA, 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s066lbl.pdf.
15. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. J Clin Oncol 2020;38(26):2981–92. DOI: 10.1200/JCO.19.02627
16. O'Malley D.M., Bariani G.M., Cassier P.A. et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2022;40(7):752–61. DOI: 10.1200/JCO.21.01874
17. Dobrzycka B., Terlikowski S.J., Kwiatkowski M. et al. Prognostic significance of VEGF and its receptors in endometrioid endometrial cancer. Ginekol Pol 2010;81(6):422–5.
18. Giatromanolaki A., Koukourakis M.I., Turley H. et al. Tumour and angiogenesis research group. phosphorylated KDR expression in endometrial cancer cells relates to HIF1alpha/VEGF pathway and unfavourable prognosis. Mod Pathol 2006;19(5):701–7.
19. Vergote I., Teneriello M., Powell M.A. et al. A phase II trial of lenvatinib in patients with advanced or recurrent endometrial cancer: Angiopoietin-2 as a predictive marker for clinical outcomes. J Clin Oncol 2013;31:(Suppl 15):5520. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.5520
20. Makker V., Aghajanian C., Cohn A.L. et al. A phase Ib/II study of lenvatinib and pembrolizumab in advanced endometrial carcinoma (study 111/KEYNOTE-146): Long-term efficacy and safety update. J Clin Oncol 2023;41(5):974–9. DOI: 10.1200/JCO.22.01021
21. Arora S., Balasubramaniam S., Zhang W. et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab plus lenvatinib for endometrial carcinoma, a collaborative international review under Project Orbis. Clin Cancer Res 2020;26(19):5062–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3979
22. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Виллерт А.Б. Опыт применения комбинации ленватиниба и пембролизумаба в реальной клинической практике у больной с распространенным раком эндометрия. Сибирский онкологический журнал 2021;20(1):162–8. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-162-168
Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A., Villert A.B. Real clinical experience of using lenvatinib plus pembrolizumab in a patient with advanced endometrial cancer. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2021;20(1):162–8. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-162-168
23. Кедрова А.Г., Беришвили А.И., Греян Т.А. Ленватиниб и пембролизумаб у больных распространенным раком тела матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;(3):72–80. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-72-80
Kedrova A.G., Berishvilli A.I., Greyan T.A. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;(3):72–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-72-80
24. Румянцев А.А. Ленватиниб и пембролизумаб в лечении метастатического рака эндометрия: обзор литературы и клинический случай. Медицинский совет 2021;(20):124–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-20-124-128
Rumyantsev A.A. Lenvatinib plus pembrolizumab in treatment of metastatic endometrial cancer: Literature review and clinical practice. Meditsinskiy sovet = Medical Advice 2021;(20):124–8. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-20-124-128
25. Makker V., Taylor M.H., Oaknin A. et al. Characterization and management of adverse reactions in patients with advanced endometrial carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab. Oncologist 2021;26(9):e1599–608. DOI: 10.1002/onco.13883

26. Цхай В.О., Коломиец Л.А., Стахеева М.Н. и др. Иммунотаргетная терапия прогрессирующего рака эндометрия. В сб.: Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины: сборник материалов конгресса молодых ученых, Томск, 26–27 мая 2022 г. Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет, 2022. С. 250–253. Available at: http://tnimc.ru/upload/publications/proceedings/2022_young.pdf.
Tskhay V.O., Kolomiets L.A., Stakheeva M.N. et al. Immunotargeted therapy of progressive endometrial cancer. In: Current issues in basic and clinical medicine: proceedings of the conference of young scientists, May 26–27, 2022. Tomsk: National Research Tomsk State University, 2022. Pp. 250–253. Available at: http://tnimc.ru/upload/publications/proceedings/2022_young.pdf.
27. Makker V., Colombo N., Casado Herraez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. N Engl J Med 2022;386(5):437–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330

Вклад авторов
Л.А. Коломиец: разработка дизайна исследования, обзор публикаций на тему статьи, обработка клинического материала, создание иллюстраций, написание и редактирование статьи, одобрение окончательного варианта статьи;
М.Н. Стахеева: статистическая обработка результатов, предоставление и обработка клинического материала;
О.Н. Чуруксаева, А.Б. Виллерт, А.Л. Чернышова, В.Г. Сисакян, И.Ю. Лоц, Н.М. Чернорубашкина, В.Н. Журман, А.А. Гречкина, Е.Н. Александрова, Н.Э. Мусаева, О.В. Дидук, Н.А. Булыгина, Д.А. Пятина, И.Л. Образ, А.В. Кречетова, М.А. Данилова, М.А. Ходжахова, А.А. Мальцева, Н.А. Ермак: предоставление и обработка клинического материала.
Authors’ contributions
L.A. Kolomiets: development of study design, review of publications on the topic of the paper, processing of clinical material, creation of illustrations, writing and editing the aricle, approval of the final version of the aricle;
M.N. Stakheeva: statistical processing of results, providing and processing of clinical material;
O.N. Churuksaeva, A.B. Villert, A.L. Chernyshova, V.G. Sisakyan, I.Yu. Lots, N.M. Chernorubashkina, V.N. Zhurman, A.A. Grechkina, E.N. Aleksandrova, N.E. Musaeva, O.V. Diduk, N.A. Bulygina, D.A. Pyatina, I.L. Obraz, A.V. Krechetova, M.A. Danilova. M.A. Khodzhakova, A.A. Maltseva, N.A. Ermak: providing and processing of clinical material.

ORCID авторов / ORCID of authors
Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: https://orcid.org/0000-0002-6854-8940
М.Н. Стахеева / M.N. Stakheeva: https://orcid.org/0000-0003-0601-2240
О.Н. Чуруксаева / O.N. Churuksaeva: https://orcid.org/0000-0003-3439-8830
А.Б. Виллерт / A.B. Villert: https://orcid.org/0000-0002-2773-1917
А.Л. Чернышова/ A.L. Chernyshova: https://orcid.org/0000-0002-8194-2811
И.Ю. Лоц / I.Yu. Lots: https://orcid.org/0009-0004-0139-4491

Конфликт интересов. Л.А. Коломиец получила гонорар от ООО «Эйсай».
Conflict of interest. L.A. Kolomiets has received a honorarium from LLC “Eisai”.

Финансирование. Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.
Funding. This publication has been prepared with the financial support of Eisai. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

Статья поступила: 05.06.2023. **Принята к публикации:** 14.07.2023.
Article submitted: 05.06.2023. **Accepted for publication:** 14.07.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-119-126

CC BY 4.0

Роль трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами «Сфера-Спектр» в лечении первичных и рецидивных опухолей женской репродуктивной системы, осложненных кровотечением

Е.А. Звездкина[1], А.Г. Кедрова[2, 3], Д.П. Лебедев[2], Т.А. Греян[2], Д.Н. Панченков[4], Ю.А. Степанова[5], С.Э. Красильников[6], К.С. Буденный[7]

[1]ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 121165 Москва, ул. Студенческая, 40;
[2]ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;
[3]кафедра акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;
[4]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20/1;
[5]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Россия, 115093 Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;
[6]Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;
[7]Медицинский центр ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»; Россия, 690922 Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10, корп. 25

Контакты: Елена Александровна Звездкина *zvezdkina@yandex.ru*

Введение. Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) лекарственно насыщаемыми микросферами стала применяться в лечении опухолей женской репродуктивной системы, осложненных кровотечением. Однако возникают вопросы: как встроить метод в схему лечения и на каком этапе следует применять?

Цель исследования – оценить эффективность ТАХЭ при опухолях женской репродуктивной системы, осложненных кровотечением, на разных стадиях заболевания.

Материалы и методы. Приводится ретроспективный анализ данных 80 пациенток с первичными (1-я группа) и 20 пациенток с рецидивными (2-я группа) опухолями репродуктивной системы, которым было выполнено 110 ТАХЭ лекарственно насыщаемыми микросферами (100 первичных, 10 повторных), преимущественно использовались микросферы «Сфера-Спектр». Показанием к ТАХЭ было опухолевое кровотечение. Для динамического контроля проводилась магнитно-резонансная томография малого таза не позднее 14 дней до, через 14–21 день и 1–3 мес после ТАХЭ.

Результаты. Гемостаз после ТАХЭ во всех случаях был достигнут к концу 1-х суток. Прогрессирования опухолевого процесса ни в одном случае не было. В 1-й группе 56 (70 %) женщин после ТАХЭ и коррекции соматического состояния были прооперированы (стадии 1В–2А), хотя по результатам предоперационного стадирования по данным магнитно-резонансной томографии хирургическому лечению подлежали только 34 (43 %); 3 женщины прошли лучевую терапию, 23 – химиолучевую, системную химиотерапию и иммунотерапию в соответствии со стадией заболевания. Во 2-й группе 3 женщины были прооперированы после коррекции соматического состояния и уменьшения опухоли, 3 – прошли химиолучевую терапию, 14 – продолжили системную химиотерапию.

Выводы. ТАХЭ показала высокую эффективность как гемостатическая и противоопухолевая терапия. Ее следует включать в схему лечения женщин с кровотечением из опухолей репродуктивной системы на любой стадии заболевания, что позволяет расширить доступные опции противоопухолевой терапии для этой категории пациенток; в то же время применение ТАХЭ в качестве монометода требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: химиоэмболизация, рецидивная опухоль, рак шейки матки, рак тела матки, магнитно-резонансная томография, афференты, кровотечение, лекарственно насыщаемая микросфера

Для цитирования: Звездкина Е.А., Кедрова А.Г., Лебедев Д.П. и др. Роль трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами «Сфера-Спектр» в лечении первичных и рецидивных опухолей женской репродуктивной системы, осложненных кровотечением. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):119–26. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-119-126

The role of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads "Sphere-Spectrum" in the treatment of primary and recurrent tumors of the female reproductive system complicated by bleeding

***E.A. Zvezdkina*[1], *A.G. Kedrova*[2, 3], *D.P. Lebedev*[2], *T.A. Greyan*[2], *D.N. Panchenkov*[4], *Yu.A. Stepanova*[5], *S.E. Krasilnikov*[6], *K.S. Budennyy*[7]**

[1]*State Scientific Center for Laser Medicine of Federal Medical and Biology Agency; 40 Studencheskaya St., Moscow 121165, Russia;*
[2]*Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies of Federal Medical and Biology Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;*
[3]*Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;*
[4]*A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;*
[5]*A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Ministry of Health of Russia; 27 Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow 115093, Russia;*
[6]*Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;*
[7]*Medical Center, Far Eastern Federal University; Build. 25, 10 Ayaks Settlement, Russkiy Island, Vladivostok 690922, Russia*

Contacts: Elena Aleksandrovna Zvezdkina *zvezdkina@yandex.ru*

Background. Transarterial chemoembolization (TACE) with drug-eluting beads has been used in the treatment of tumors of the female reproductive system complicated by bleeding. However, questions arise: how to integrate the method into the treatment regimen and at what stage should it be applied?
Aim. To evaluate the effectiveness of TACE in tumors of the female reproductive system complicated by bleeding at different stages of the disease.
Materials and methods. A retrospective analysis of 80 women with primary (group 1) and 20 with recurrent tumors (group 2) of the reproductive system, who underwent 110 TACE with drug-eluting beads "Sphere-Spectrum" (100 primary, 10 repeated), is presented. Mostly used drug-eluting beads "Sphere-Spectrum". The indication for TACE was tumor bleeding. For dynamic control, magnetic resonance imaging of the small pelvis was performed no later than 14 days before, 14–21 days and 1–3 months after TACE.
Results. Hemostasis after TACE in all cases was achieved by the end of 1 day. There was no progression of the tumor process in any case. In group 1, 56 women (70 %) after TACE were operated on (stages 1B–2A), although according to preoperative magnetic resonance imaging staging, only 34 women (43 %) were subject to surgical treatment; 3 women underwent radiation therapy, 23 – chemoradiotherapy, systemic chemotherapy and immunotherapy in accordance with the stage of the disease. In group 2, 3 women were operated on after correction of their somatic condition and tumor reduction, 3 women underwent chemoradiotherapy, 14 women continued systemic chemotherapy.
Conclusion. TACE has shown high efficiency as a hemostatic and antitumor therapy. It should be included in the treatment regimen for women with bleeding from tumors of the reproductive system at any stage of the disease, which allows expanding the available options for antitumor therapy for this category of patients; at the same time, the use of TACE as a monomethod requires further study.

Keywords: chemoembolization, recurrent tumor, cervical cancer, uterine body cancer, magnetic resonance imaging, afferents, bleeding, drug-eluting beads

For citation: Zvezdkina E.A., Kedrova A.G., Lebedev D.P. et al. The role of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads "Sphere-Spectrum" in the treatment of primary and recurrent tumors of the female reproductive system complicated by bleeding. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):119–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-119-126

Введение

Кровотечение при опухолях женской репродуктивной системы является серьезной проблемой онкогинекологии, поскольку создает непосредственную угрозу для жизни. Так, оно становится причиной смерти 6 % женщин с раком шейки матки [1]. При этом опухолевое кровотечение существенно ограничивает лечебные опции. На ранних стадиях рака шейки матки

и рака эндометрия рекомендуется хирургическое лечение, которое при кровопотере невозможно выполнить ввиду высокого операционно-анестезиологического риска [2–6]. При местно-распространенных опухолях или рецидивах рекомендуется применять лучевую терапию, однако она сама может осложниться кровотечением [7, 8].

Имеющиеся методы остановки кровотечения при опухолях женской репродуктивной системы до сих носят симптоматический характер [1]. В связи с этим трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) лекарственно насыщаемыми микросферами представляется весьма перспективным методом [9]. Это эндоваскулярная хирургическая методика, объединяющая гемостаз и локальную химиотерапию. Лекарственно насыщаемые микросферы представляют собой полимерные гранулы, являющиеся небиодеградируемым эмболизатом, при этом они способны впитывать раствор цитостатика, образуя с ним химическую связь. Попадая в сосуды новообразования, микросферы закупоривают их, а под воздействием плазмы крови в очаге постепенно высвобождается цитостатик. Сама микросфера при этом покидает сосудистое русло [10]. С учетом этого ТАХЭ может стать компонентом комбинированной терапии опухолей малого таза, осложненных кровотечением. Но возникают вопросы: как встроить метод в схему лечения и на каком этапе следует применять? В настоящее время эти моменты активно исследуются и обсуждаются.

Цель исследования – оценить эффективность ТАХЭ при опухолях женской репродуктивной системы, осложненных кровотечением, на разных стадиях заболевания.

Материалы и методы

За период 2017–2022 гг. в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» было проведено 110 операций ТАХЭ одним рентгенохирургом. В 1-й группе выполнено 80 первичных ТАХЭ и 2 повторных, во 2-й группе – 20 первичных ТАХЭ и 8 повторных. Во всех случаях показанием для операции было имеющееся опухолевое кровотечение; решение о выполнении ТАХЭ принималось на онкологическом консилиуме.

Протокол выполнения операции одобрен этическим комитетом ФГБУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (протокол № 83-ДК-с-I от 23.06.2017), а также утвержден на заседании ученого совета ФГБУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России от 12.12.2017 (протокол № 5).

Всем больным проводилось рентгенологическое исследование органов грудной полости, определялись маркеры CA-125, SCC, CA-19-9. Для предоперационного планирования ТАХЭ и оценки динамики выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза.

Критерием включения в исследования было соблюдение сроков проведения контрольных МРТ: не позднее 14 дней до, через 14–21 день и 1–3 мес после ТАХЭ (в зависимости от последующей схемы лечения). При повторных ТАХЭ соблюдались такие же сроки контрольных обследований.

Критериями исключения были несоблюдение сроков контрольных обследований, предшествующая ТАХЭ перевязка артерий малого таза у женщин с целью гемостаза, воздействие на бассейн маточных артерий партикулярным эмболизатом.

Для стандартизации результатов лечения определяли объем опухоли методом сегментации. На рабочей станции магнитно-резонансного томографа с помощью инструмента Quick Paint проводили оконтуривание очага и его вырезание из окружающей ткани в качестве 3D-модели с вычислением суммарного объема.

Статистический анализ выполняли в среде разработки RStudio 2022.02.1 build 461 (RStudio PBC) с помощью языка программирования R версии 4.2.0. Нормальность распределения количественных переменных проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Так как распределение переменных отличалось от нормального, в ходе анализа применяли непараметрические методы – для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили.

Трансартериальную химиоэмболизацию выполняли в рентгеноперационных, оснащенных анестезиологической аппаратурой и стационарными ангиографическими установками Innova 3100 IQ (GE, США), Allura Centron (Philips, Нидерланды). Для обеспечения доступа в артериальное сосудистое русло использовали правую лучевую артерию в 85 (85 %) процедурах, правую локтевую артерию – в 15 (15 %) процедурах; бедренные, плечевые и подмышечные артерии не использовались.

На дооперационном этапе подготавливали раствор цитостатика, которым насыщались микросферы. Во время операции первым этапом выполняли селективную ангиографию ветвей внутренней подвздошной артерии для поиска афферентов опухоли в соответствии с данными дооперационной МРТ. Затем осуществляли суперселективную катетеризацию опухолевых сосудов и введение в них насыщенных цитостатиком микросфер «Сфера-Спектр». Обработку новообразований осуществляли до достижения контрольной точки, что оценивали на ангиографии.

Клиническая характеристика пациенток была следующей. В 1-й группе 61 % (n = 49) составили женщины с раком шейки матки; 80 % опухолей –

плоскоклеточный рак, 20 % – аденокарциномы. 36 женщин были прооперированы после ТАХЭ, 3 – прошли лучевую, 10 – химиолучевую и химиотерапию. У 1 пациентки возник рецидив через 14 мес, что потребовало проведения повторной ТАХЭ из-за опухолевого кровотечения. У 4 женщин после хирургического лечения верифицированы микрометастазы в подвздошные лимфатические узлы, у 7 – макрометастазы.

Двадцать две (28 %) женщины в 1-й группе имели рак тела матки (эндометриоидную аденокарциному). У 1 пациентки через 10 мес развился рецидив с кровотечением, ей была выполнена повторная ТАХЭ. 12 женщин были прооперированы после ТАХЭ, 10 – продолжили химиотерапию. После хирургического лечения метастазы в подвздошные и парааортальные лимфатические узлы гистологически верифицированы у 5 женщин.

В 1-й группе было 9 (11 %) пациенток с саркомами: 6 – с лейомиосаркомой, 3 – с эндометриальной стромальной саркомой. Шесть пациенток были прооперированы, 3 – прошли курс химио- и иммунотерапии. У 4 женщин гистологически верифицировано метастатическое поражение подвздошных и парааортальных лимфатических узлов.

Во 2-й группе были женщины с раком шейки матки (10 (50 %)), раком тела матки (4 (20 %)), раком яичников (3 (15 %)), саркомами (3 (15 %)). У большинства пациенток (14 (70 %)) рецидив развился через 8–14 мес, у остальных – через 16–20 мес после окончания курса терапии. Десять (50 %) женщин после выявления первичного очага прошли хирургическое лечение, у 8 пациенток до возникновения рецидива имелось верифицированное метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. После ТАХЭ 3 женщины были прооперированы, 3 – прошли химиолучевое лечение, 14 – системную химиотерапию и иммунотерапию. У 8 пациенток 2-й группы развился повторный рецидив опухоли через 8–11 мес после ТАХЭ и курса противоопухолевой терапии, также осложненный кровотечением; им выполнены повторные ТАХЭ.

Результаты

После ТАХЭ у всех женщин был достигнут гемостаз к концу 1-х суток. При этом в 1-й группе при всех гистологических типах опухолей отмечалось уменьшение их объема, что отражено на рис. 1.

Во 2-й группе сравнивались показатели объема опухолей среди женщин с сохраненной и удаленной маткой. При любом варианте лечения первичного очага также отмечалось уменьшение объема рецидивной опухоли, что отражено на рис. 2.

Таким образом, в обеих группах прогрессирования процесса не было.

При анализе МРТ-стадий в 1-й группе женщин при всех 3 гистологических типах опухолей имелось некоторое расхождение по категориям системы FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics), что отражено на рис. 3–5.

При этом в обеих группах инфильтративные опухоли отвечали на ТАХЭ сокращением циркулярных границ, в некоторых случаях – протяженности (рис. 6); у экспансивных опухолей уменьшение размеров по 3 осям шло достаточно пропорционально.

Нежелательных явлений после ТАХЭ не наблюдалось.

Обсуждение

В представленной работе для лечения опухолей женской репродуктивной системы, осложненных кровотечением, на первом этапе применялась ТАХЭ лекарственно насыщаемыми микросферами «Сфера-Спектр», причем из исследования исключалось предварительное эмболизирующее воздействие на сосуды малого таза.

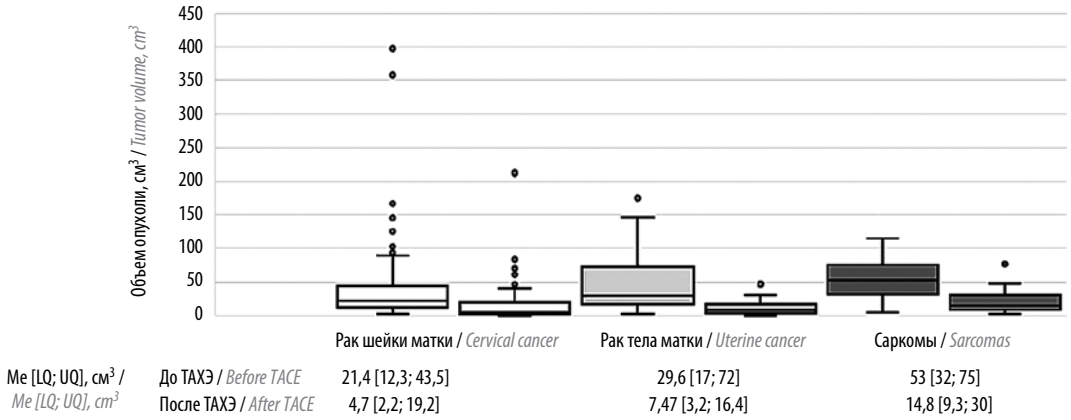

Рис. 1. *Изменение объема опухоли после трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) при разных гистологических типах в 1-й группе*

Fig. 1. *Change in tumor volume after transarterial chemoembolization (TACE) for different histological types in group 1*

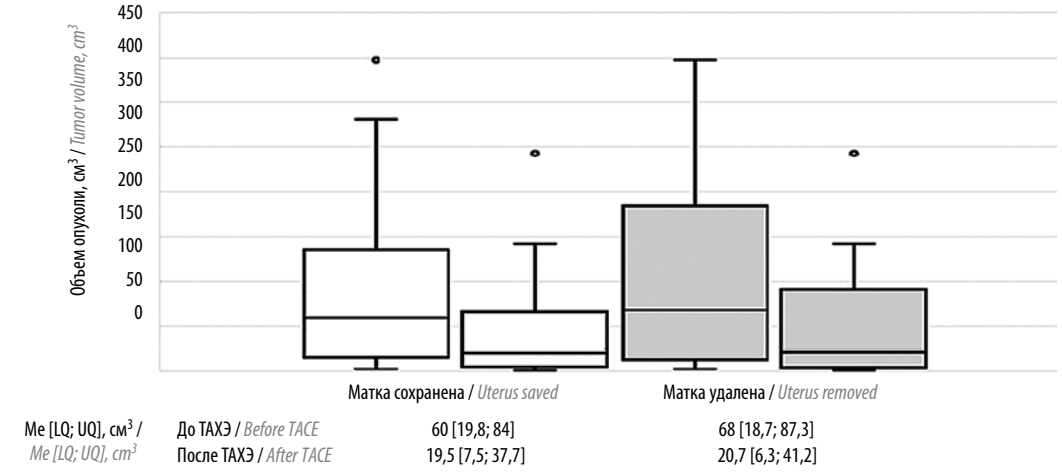

Рис. 2. *Изменение объема опухоли после трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) при сохраненной и удаленной матке во 2-й группе*

Fig. 2. *Change in tumor volume after transarterial chemoembolization (TACE) with preserved and removed uterus in group 2*

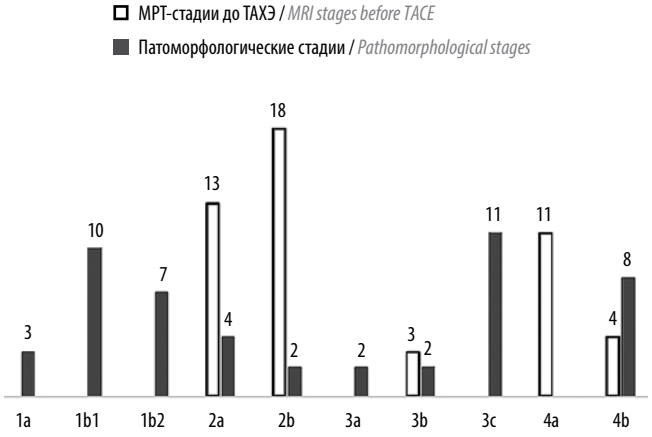

Рис. 3. *Сопоставление МРТ-стадий до трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) и патоморфологических стадий по системе FIGO при раке шейки матки в группе первичных опухолей. МРТ – магнитно-резонансная томография*

Fig. 3. *Comparison of MRI stages before transarterial chemoembolization (TACE) and pathomorphological stages according to the FIGO system in cervical cancer in the group of primary tumors. MRI – magnetic resonance imaging*

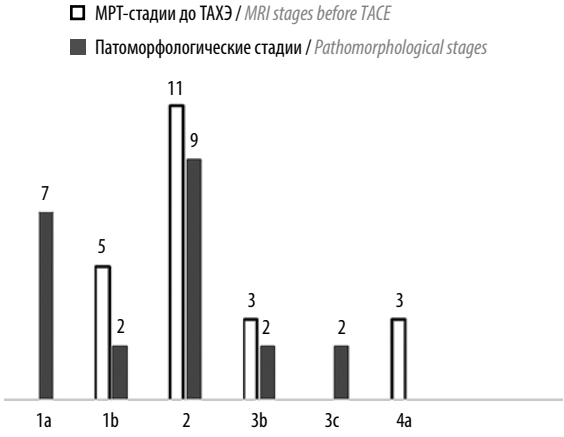

Рис. 4. *Сопоставление МРТ-стадий до трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) и патоморфологических стадий по системе FIGO при раке тела матки в группе первичных опухолей. МРТ – магнитно-резонансная томография*

Fig. 4. *Comparison of MRI stages before transarterial chemoembolization (TACE) and pathomorphological stages according to the FIGO system in uterine body cancer in the group of primary tumors. MRI – magnetic resonance imaging*

Также не было селекции пациенток по гистологическим вариантам и срокам заболевания, что позволило оценить гемостатический и противоопухолевый эффекты ТАХЭ для первичных и рецидивных новообразований без привязки к определенному гистотипу.

У всех женщин кровотечение было остановлено к концу 1-х суток, что доказывает целесообразность применения ТАХЭ с целью гемостаза. При этом прогрессирования опухолевого процесса не отмечалось, хотя и полного регресса достигнуто не было. Во всех случаях наблюдалось уменьшение объема опухоли, причем как при первичных, так и при рецидивных новообразованиях. Предшествующее хирургическое лечение рецидивных опухолей также не повлияло на результаты ТАХЭ.

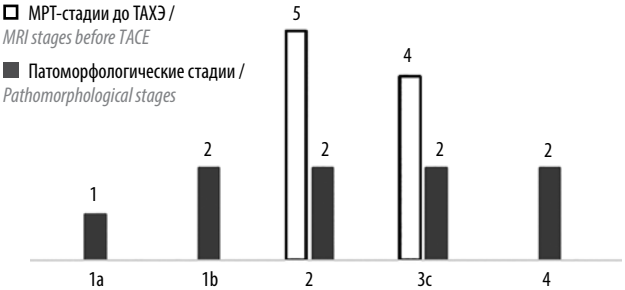

Рис. 5. *Сопоставление МРТ-стадий до трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) и патоморфологических стадий по системе FIGO при саркомах в группе первичных опухолей. МРТ – магнитно-резонансная томография*

Fig. 5. *Comparison of MRI stages before transarterial chemoembolization (TACE) and pathomorphological stages according to the FIGO system in sarcomas in the group of primary tumors. MRI – magnetic resonance imaging*

Рис. 6. *Женщина 53 лет, рак шейки матки. Магнитно-резонансная томография до трансартериальной химиоэмболизации (а) демонстрирует инфильтративную опухоль (стрелка) с инвазией переднего свода влагалища. Магнитно-резонансная томография через 18 сут после трансартериальной химиоэмболизации (б) показывает уменьшение опухоли с отсутствием инвазии сводов влагалища (стрелка). Препарат удаленной матки, демонстрирующий отсутствие инвазии влагалища (в)*

Fig. 6. *53-year-old woman with cervical cancer. Magnetic resonance imaging before transarterial chemoembolization (a) shows an infiltrative tumor (arrow), with invasion of the anterior vaginal fornix. Magnetic resonance imaging 18 days after transarterial chemoembolization (б) shows tumor shrinkage, with no invasion of the vaginal fornix (arrow). Preparation of the removed uterus showing the absence of vaginal invasion (в)*

Следует отметить, что мы получили расхождение данных МРТ- и патоморфологического стадирования, выполненного прооперированным женщинам. В основном оно касалось местной распространенности процесса: при всех гистологических типах первичных опухолей до ТАХЭ практически отсутствовали МРТ-стадии 1a–1b, превалировали 2a–2b стадии по FIGO. В то же время по результатам хирургического лечения, выполненного сразу после ТАХЭ, с последующим патоморфологическим исследованием, при раке шейки матки преобладали IB–IIA стадии, при раке тела матки – IA–IB и II стадии, при саркомах в равной степени присутствовали I–III стадии. Соответственно изменилось соотношение женщин, которым показано хирургическое лечение: с 34 до ТАХЭ на 56 после нее. Таким образом, противоопухолевый эффект ТАХЭ позволил часть опухолей перевести в операбельную стадию, несмотря на отсутствие случаев полного регресса.

Наши данные совпадают с результатами других исследований, также подтверждающих гемостатический и противоопухолевый эффекты ТАХЭ, позволяющие увеличить число пациенток, которым показано хирургическое лечение [11–14]. Это особенно важно в свете того, что у 15 женщин в представленном исследовании было верифицировано поражение регионарных лимфатических узлов, из которых у 4 оно даже не предполагалось, а у 2 – не подтвердилось.

В группе рецидивных новообразований противоопухолевый и гемостатический эффекты ТАХЭ позволили прооперировать 3 женщин с циторедуктивной целью, а 3 – направить на лучевую терапию. Расширение доступных лечебных опций жизненно важно в этой категории больных, поскольку, несмотря на проведенное лечение, у 10 пациенток в нашем исследовании возник рецидив, также осложненный кровотечением.

Выводы

Трансартериальную химиоэмболизацию лекарственно насыщаемыми микросферами «Сфера-Спектр» следует применять при первичных и рецидивных опухолях женской репродуктивной системы, осложненных кровотечением, с гемостатической и циторедуктивной целями. Это позволяет не только устранить жизнеугрожающее состояние, но и расширить число доступных опций противоопухолевой терапии. В то же время целесообразность выполнения ТАХЭ в качестве монометода в нашем исследовании не подтвердилась, что требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eleje G., Eke A.C., Igberase G.O. et al. Palliative interventions for controlling vaginal bleeding in advanced cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev 2019;3:CD011002019(3).
2. Рак шейки матки. Клинические рекомендации 2020. Cervical Cancer. Clinical Guidelines 2020. (In Russ.)
3. Рак тела матки и саркомы матки. Клинические рекомендации 2021. Uterine Cancer and Uterine Sarcomas. Clinical Guidelines 2021. (In Russ.)
4. NCCN. Cervical Cancer. Version 1.2021.
5. Bhatla N., Aoki D., Sharma D. et al. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. FIGO Cancer Report 2021. DOI: 10.1002/ijgo.13865
6. Koskas M., Amant F., Mirza M. et al. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. FIGO Cancer Report 2021. DOI: 10.1002/ijgo.13866.
7. Yanazume S., Karakida N., Higashi R. et al. Tumor bleeding requiring intervention and the correlation with anemia in uterine cervical cancer for definitive radiotherapy. Jpn J Clin Oncol 2018;48(10):892–9. DOI: 10.1093/jjco/hyy113
8. Chen C. S., Park S., Shin J.H. et al. Endovascular treatment for the control of active vaginal bleeding from uterine cervical cancer treated with radiotherapy. Acta Radiol 2018;59(11):1336–42. DOI: 10.1177/0284185118758133
9. Кедрова А.Г., Лебедев Д.П., Астахов Д.А. и др. Применение гепасфер для химиоэмболизации злокачественных опухолей малого таза как этап комплексного лечения. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(4):35–42. Kedrova A.G., Lebedev D.P., Astakhov D.A. et al. The use of hepaspheres for chemoembolization of malignant tumors of the small pelvis as a stage of complex treatment. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;14(4):35–42. (In Russ.)
10. Kennoki N., Saguchi T., Sano T. et al. Long-term histopathologic follow-up of a spherical embolic agent; observation of the transvascular migration of Hepasphere TM. BJR Case Rep 2019;5(1):20180066. DOI: 10.1259/bjrcr.20180066
11. Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б. Роль химиоэмболизации маточных артерий в лечении местнораспространенного рака шейки матки: аналитический обзор. Акушерство и гинекология 2017;(1):16–21. Babaeva N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B. The role of uterine artery chemoembolization in the treatment of locally advanced cervical cancer: an analytical review. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology 2017;(1):16–21. (In Russ.)
12. Парсян Ш.Г. Оценка эффективности неоадъювантной регионарной химиотерапии при местно-распространеном раке шейки матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2020. Parsyan Sh.G. Evaluation of the effectiveness of neoadjuvant regional chemotherapy in locally advanced cervical cancer. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Saint Petersburg, 2020. (In Russ.)
13. Bi Y., Wang Y., Zhang J. et al. Clinical outcomes of uterine arterial chemoembolization with drug-eluting beads for advanced-stage or recurrent cervical cancer. Abdom Radiol 2021; 46:5715–22.
14. Song J., Chen M., Zhu X. et al. Short-term efficacy, safety, and cost-effectiveness of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads versus synchronous radiochemotherapy for cervical cancer. Int J Gynaecol Obstet 2019;147(1):29–35. DOI: 10.1002/ijgo.12888

Вклад авторов

Е.А. Звездкина: анализ литературы, выполнение диагностических магнитно-резонансных томографий, участие в медицинском консилиуме, анализ результатов, написание статьи;
А.Г. Кедрова: отбор и обследование пациенток, участие в медицинском консилиуме, хирургия на этапах после эмболизации, анализ результатов;
Д.П. Лебедев: исполнение этапа химиоэмболизации для всех представленных пациенток, анализ результатов;
Т.А. Греян: лекарственное лечение пациенток, анализ результатов;
Д.Н. Панченков: хирургия на этапах после эмболизации;
Ю.А. Степанова: выполнение диагностических ультразвуковых исследований;
С.Э. Красильников: предоставление информации, анализ данных 12 больных раком шейки матки, прошедших лечение с химиоэмболизацией в Институте онкологии и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России;
К.С. Буденный: лечение и анализ данных 6 больных раком шейки матки, проходивших лечение с химиоэмболизацией в Медицинском центре ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет».

Authors’ contributions

E.A. Zvezdkina: literature analysis, performing diagnostic magnetic resonance imaging, participation in a medical consultation, analysis of the results, article writing;
A.G. Kedrova: patients’ selection and examination, participation in a medical consultation, post-embolization surgery, analysis of the results;
D.P. Lebedev: performing chemoembolization stage for all presented patients;
T.A. Greyan: participation in medicinal treatment of patients, analysis of the results;
D.N. Panchenkov: post-embolization surgery;
Yu.A. Stepanova: performing diagnostic ultrasound examinations;
S.E. Krasilnikov: provision of information, analysing data of 12 patients with cervical cancer treated with chemoembolization at the Institute of Oncology and Neurosurgery of the E.N. Meshalkin National Medical Research Center;
K.S. Budennyy: treatment and analysing data of 6 patients with cervical cancer treated with chemoembolization at Medical Center of the Far Eastern Federal University.

ORCID авторов / ORCID of authors
Е.А. Звездкина / E.A. Zvezdkina: https://orcid.org/0000-0002-0277-9455
А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: https://orcid.org/0000-0003-1031-9376

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (протокол № 83-ДК-с-I от 23.06.2017). Исследование носило ретроспективный характер.
Compliance with patient rights and rules of bioethics.
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (protocol No. 83-DK-s-I dated 23.06.2017). The study was retrospective.

Статья поступила: 08.07.2023. **Принята к публикации:** 30.07.2023.
Article submitted: 08.07.2023. **Accepted for publication:** 30.07.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-127-132

CC BY 4.0

Серозная карцинома эндометрия с метастатическим поражением сердца (случай из практики)

М.В. Завьялова[1, 2], С.В. Вторушин[1, 2], Н.С. Телегина[1], И.Г. Куценко[1], И.В. Долгалев[1], М.А. Егунова[1]

[1]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;
[2]Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634050 Томск, Кооперативный переулок, 5

Контакты: Мария Алексеевна Егунова *mariyaegunova@mail.ru*

Метастатическое поражение сердца, источником которого является рак эндометрия, встречается крайне редко и в большинстве случаев обнаруживается только при вскрытии. В статье представлен случай летального исхода, демонстрирующий агрессивное течение серозной карциномы эндометрия. Характерной особенностью клинической ситуации явилось генерализованное лимфогенное метастатическое поражение с вовлечением в процесс тазовых, парааортальных и перибронхиальных лимфатических узлов, канцероматозом брюшины, плевры и перикарда.

Ключевые слова: рак эндометрия, серозная карцинома эндометрия, метастазы, метастатическое поражение сердца, лимфогенное метастазирование, канцероматоз

Для цитирования: Завьялова М.В., Вторушин С.В., Телегина Н.С. и др. Серозная карцинома эндометрия с метастатическим поражением сердца (случай из практики). Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):127–32. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-127-132

Serous endometrial carcinoma with cardiac metastasis (a case report)

M.V. Zavyalova[1, 2], S.V. Vtorushin[1, 2], N.S. Telegina[1], I.G. Kutsenko[1], I.V. Dolgalev[1], M.A. Egunova[1]

[1]Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;
[2]Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Maria Alekseevna Egunova *mariyaegunova@mail.ru*

Cardiac metastasis from endometrial cancer is a very rare finding. The article presents a case of death, demonstrating the aggressive clinical course of endometrial serous carcinoma. In this clinical example the disease was accompanied by generalized metastasizing through a lymphogenous route to unexpected distant organs (peribronchial lymph nodes, pleura, pericardium).

Keywords: cancer of endometrium, endometrial serous carcinoma, metastasis, cardiac metastasis, lymphogenous metastasis, carcinomatosis

For citation: Zavyalova M.V., Vtorushin S.V., Telegina N.S. et al. Serous endometrial carcinoma with cardiac metastasis (a case report). Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):127–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-127-132

Первичные опухоли сердца – редкая патология с частотой встречаемости от 0,0017 до 0,28 % по данным аутопсий, при этом из них доброкачественный характер имеют 75 %, злокачественный – 25 %. Гораздо чаще встречаются вторичные (метастатические) опухоли сердца, их частота составляет от 2,3 до 18,3 %, но в большинстве случаев они обнаруживаются только при вскрытии [1–3].

Существует группа злокачественных опухолей, при которых метастазы в сердце встречаются нередко: мезотелиома плевры, меланома, рак легких, рак молочной железы, рак желудка, рак почки, рак поджелудочной железы и лейкозы [4]. При анализе публикаций с 1988 по 2001 г. было отмечено только 5 случаев перикардиальных метастазов у больных раком эндометрия (РЭ). Прогноз у таких пациенток был крайне неблагоприятным (выживаемость после выявления вторичного злокачественного новообразования в сердце составляла от 17 до 240 дней) [5–7]. За период с 2004 по 2014 г. было зарегистрировано 24 случая метастазов РЭ в сердце, среди них большинство составляли плоскоклеточный рак (50 %), лейомиосаркома (21 %), а затем аденокарцинома (17 %), за которой следовали другие опухоли [8]. Случаи, описанные в научной литературе за последние 10 лет, демонстрируют выявление вторичных опухолей в сердце не одновременно с обнаружением РЭ, а отсроченно – при рецидивах злокачественного новообразования в теле матки [1, 3, 9].

Рак эндометрия является наиболее распространенным онкогинекологическим заболеванием как во всем мире, так и в Российской Федерации. В последние годы наблюдается рост заболеваемости и смертности от РЭ. В 2021 г. удельный вес случаев РЭ, выявленных в запущенной (IV) стадии, составил 5,9 % от общего числа впервые выявленных. Летальность в течение 1-го года после обнаружения – 7,0 %. В возрастной группе женщин 65–69 лет РЭ занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости [10].

Серозная карцинома, составляющая 5–10 % случаев РЭ, является одним из наиболее агрессивных гистологических типов, характеризуется выраженным инвазивным ростом с более частой глубокой инвазией миометрия, соседних органов и структур, более частым метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов и канцероматозом брюшины, диагностикой на поздних стадиях, и неблагоприятным прогнозом [11–13].

В литературе описаны случаи серозной карциномы тела матки с метастатическим поражением парааортальных лимфатических узлов, почки, легких [14, 15]. Метастатическое поражение перикарда и сердца, источником которого являются органы поддиафрагмального пространства, встречается крайне редко [1]. Большинство вторичных опухолей сердца (>90 %) остаются клинически бессимптомными и часто диагностируются только посмертно [16].

Цель настоящей работы – демонстрация случая серозной карциномы эндометрия с массивным метастатическим поражением сердца.

Клинический случай

Пациентка *72 лет поступила в дежурный хирургический стационар в экстренном порядке с жалобами на боли в животе, одышку, слабость, снижение артериального давления, возникшие после физической нагрузки. Стул отсутствовал в течение 3 дней. Диагноз при поступлении: «Другая и неуточненная кишечная непроходимость».*

Согласно данным анамнеза, с 2012 г. пациентка наблюдалась в Томском областном онкологическом диспансере с диагнозом: «Рак сигмовидной кишки (умеренно дифференцированная аденокарцинома) T2N0M0, стадия I», 06.12.2012 перенесла операцию лапаротомии, резекции сигмовидной кишки, наложения ректосигмоанастомоза. В 2018 г. в последний раз было выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза, описаны миома матки и цистаденома правого яичника. К гинекологу не обратилась. В декабре 2019 г. была проведена контрольная фиброколоноскопия, сформулировано заключение: «Смешанный геморрой вне обострения».

Контакт с пациенткой в стационаре был затруднен из-за тяжести ее состояния. При уточнении анамнеза пациентки родственниками выяснилось, что с июня 2021 г. она отмечала кровянистые выделения на нижнем белье, затруднение дефекации. Данные симптомы связывала с имеющимся геморроем. К врачам не обращалась.

При поступлении в стационар пациентке была выполнена спиральная компьютерная томография грудной полости: определялись признаки гидроторакса, в нижней доле левого легкого над жидкостью – участки анвентиляции субсегментов, в правом легком – единичные участки сниженной пневматизации; в перикарде обнаружен слой жидкости толщиной до 35 мм, камеры сердца не расширены, лимфатические узлы средостения без признаков увеличения. Несмотря на проводимое лечение, состояние больной ухудшалось: нарастали признаки легочной гипертензии, легочно-венозного застоя; наблюдалось снижение артериального давления. Спустя несколько часов пребывания в стационаре, на фоне интенсивной терапии, произошла остановка сердечной деятельности. Проводимая в течение 30 мин реанимация эффекта не имела, зафиксирована смерть.

Результаты патологоанатомического исследования: листки перикарда с диффузными рыхлыми сероватокрасноватыми наложениями и многочисленными мелкими (2–3 мм) светло-серыми плотными узелками дряблой консистенции (рис. 1, а). Правый желудочек расширен. Полости сердца пустые. Толщина миокарда левого желудочка – 1,9 см, правого – 0,3 см. В области передней стенки левого желудочка, под эпикардом, определяется нечетко отграниченное новообразование диаметром до 12 мм, представленное плотноватой светло-серой тканью с участками рыхлой консистенции (рис. 1, б).

В области верхнего полюса левой почки определяется сероватое плотноватое округлое новообразование диаметром 42 мм, с четкими границами, без собственной капсулы.

Матка размером 12 × 8 × 8 см. В полости матки – густоватое мутное красновато-коричневое содержимое.

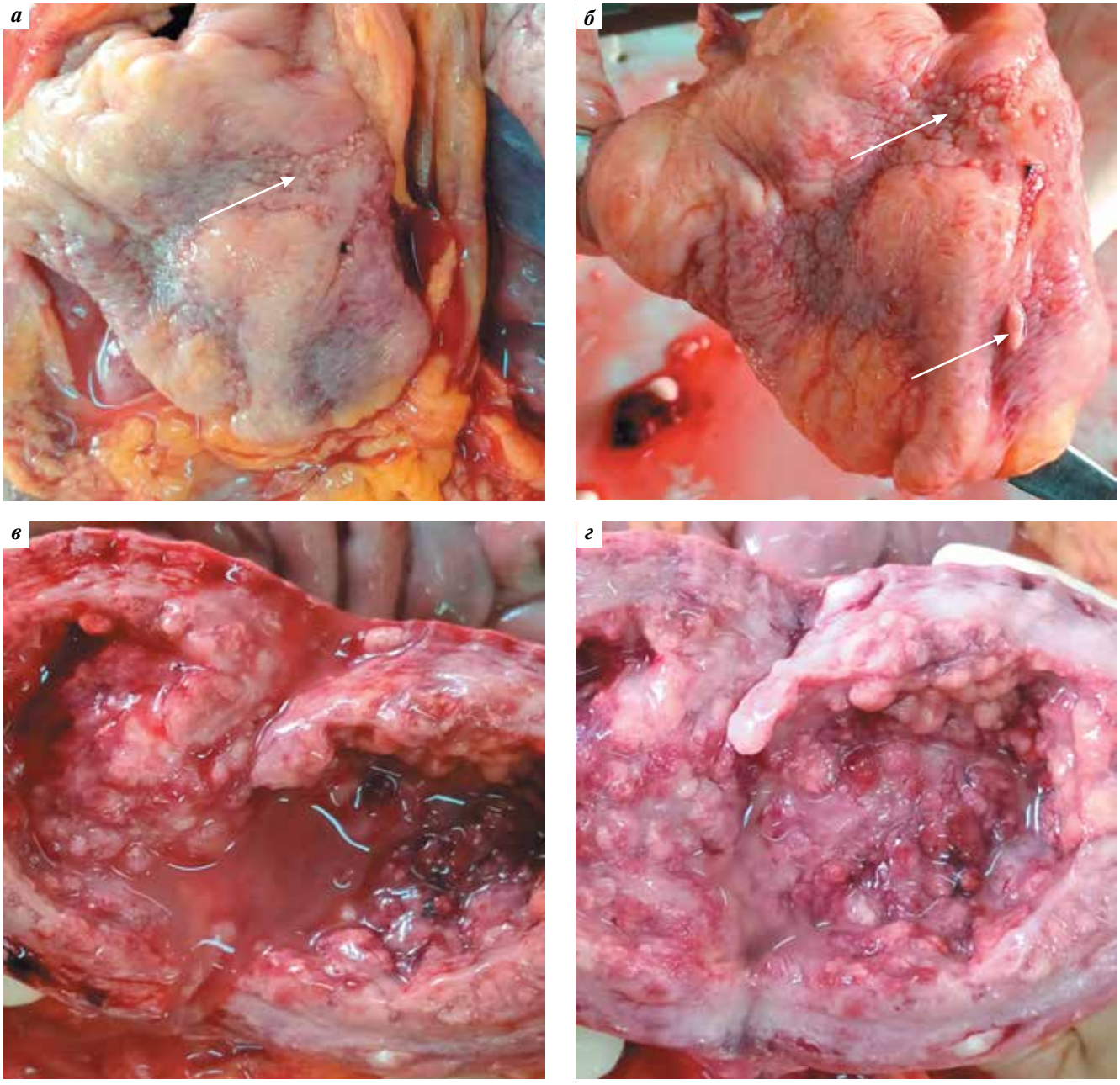

Рис. 1. *Очаги разрастания опухолевой ткани: а, б – в эпикарде; в, г – в матке*
Fig. 1. *Tumor’s foci: a, б – in epicardium; в, г – in uterus*

Диффузно определяется разрастание опухолевой ткани, представленной папиллярными структурами серовато-го цвета с обширным распадом (рис. 1, в, г) и прорастающей всю толщу стенки матки, врастающей в маточные трубы, яичники, шейку матки, клетчатку параметрия, влагалище, стенку мочевого пузыря, прямой кишки. Обнаружены многочисленные увеличенные плотные светло-серые тазовые и парааортальные лимфатические узлы.

При гистологическом исследовании в стенке матки диффузно определяется разрастание опухолевой ткани, представленной солидными полями, папиллярными структурами, тяжами и ячейками, состоящими из умеренно полиморфных мелких клеток с гиперхромными округлыми ядрами, нерезко выраженной эозинофильной цитоплазмой, слабовыраженной стромой, с обширными некрозами опухолевой ткани, резко выраженной воспалительной инфильтрацией некротически измененной ткани, с выраженной лимфоваскулярной инвазией, с наличием псаммомных телец в опухоли (рис. 2, а–в).

Со стороны перикарда в миокард врастает опухолевая ткань, представленная солидными полями, папиллярными структурами, тяжами и ячейками, состоящими

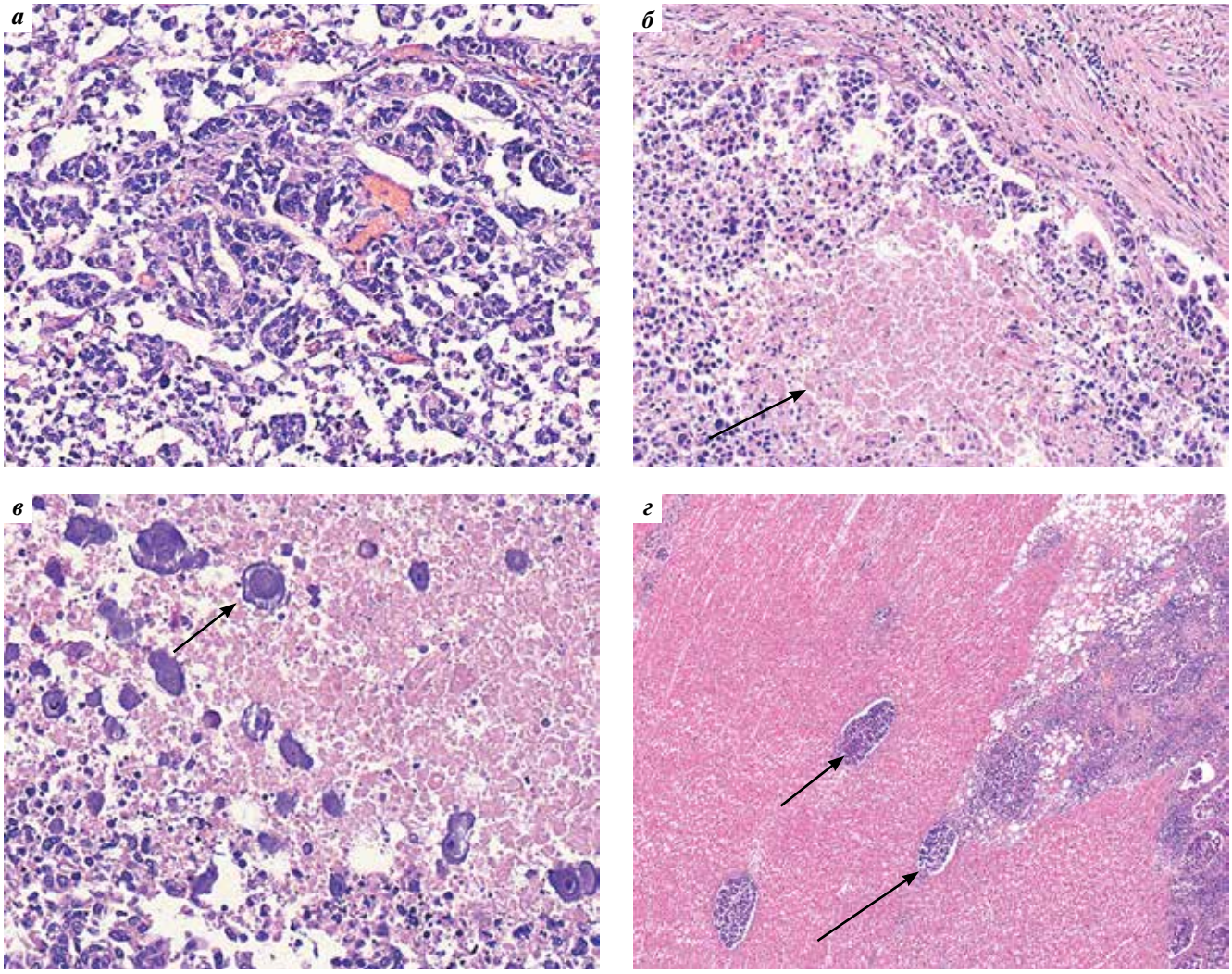

Рис. 2. *Результаты гистологического исследования, окраска гематоксилином и эозином: а – серозная карцинома эндометрия, ×200; б – некрозы в серозной карциноме эндометрия, ×200; в – псаммомные тельца в серозной карциноме эндометрия, ×400; г – разрастание опухоли в миокарде, опухолевые эмболы в сосудах миокарда, ×50*

Fig. 2. *Histological examination results, hematoxylin and eosin staining: a – endometrial serous carcinoma, ×200; б – necrosis in endometrial serous carcinoma, ×200; в – psammoma bodies in endometrial serous carcinoma, ×400; г – tumor's foci in the myocardium, tumor emboli in the myocardial vessels, ×50*

из умеренно полиморфных мелких клеток с гиперхромными округлыми ядрами, нерезко выраженной эозинофильной цитоплазмой (рис. 2, г).

В препаратах из макроскопически определяющегося новообразования левой почки – разрастание опухолевой ткани, представленной полями и ячейками, состоящими из умеренно полиморфных клеток полигональной формы с округлыми ядрами с определяющимися ядрышками и обильной светлой цитоплазмой; инвазии капсулы и чашечно-лоханочной системы нет.

На основании данных патологоанатомического исследования диагноз основного заболевания был сформулирован в виде диагноза первично-множественных метахронных злокачественных опухолей: 1) серозная карцинома эндометрия с обширными некрозами опухолевой ткани и выраженной лимфоваскулярной инвазией, T4N2M1, IV стадия; 2) умереннодифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки, T2N0M0, I стадия. Состояние после операции лапаротомии, резекции сигмовидной кишки от 06.02.2012; 3) светлоклеточная почечноклеточная карцинома левой почки, G_2, T1bN0M0, I стадия.

Под «метастазом в сердце» понимается распространение опухоли гематогенным или лимфогенным путем в сердце, коронарные артерии и крупные сосуды (нижняя полая вена, легочные вены). Сокращения миокарда оказывают двойственный эффект на опухолевые эмболы: с одной стороны, усиленное лимфо- и кровообращение во время сокращения миокарда препятствует опухолевой эмболии, но с другой – каждое сокращение способствует продвижению опухолевых клеток по поверхности эпикарда [4].

По данным литературы, метастазы в сердце редко имеют внутриполостной рост, возникают менее чем у 1,5 % больных раком, а от гинекологических злокачественных новообразований – еще реже, и в большинстве случаев обнаруживаются только при вскрытии. Это связано с клинически немым характером таких метастазов. При их присутствии наиболее распространенные симптомы включают боль в груди, аритмии, тампонаду сердца, рецидивирующую тромбоэмболию легочной артерии, сердечную недостаточность и легочную гипертензию [1–3].

В представленном случае источником злокачественной опухоли в сердце являлась серозная карцинома эндометрия, которая обладала выраженным инвазивным ростом, сопровождалась канцероматозом брюшины, плевры и перикарда, массивным метастатическим поражением тазовых, парааортальных, перибронхиальных лимфатических узлов, сердца и легких.

Характерной особенностью данной клинической ситуации явилось то, что лимфогенная генерализация процесса сопровождалась обширной эмболией мелких лимфатических сосудов легких, располагающихся по ходу крупных артерий, в стенках бронхов, в межальвеолярных перегородках, эмболией мелких лимфатических сосудов перикарда и миокарда с реализацией в формирование метастатических опухолевых узлов.

Метастатическое поражение сердца и легких с врастанием в висцеральную плевру и перикард, с распадом опухолевой ткани и воспалительной инфильтрацией некротизированной опухолевой ткани привело к возникновению двустороннего серозного плеврита и фибринозно-геморрагического перикардита. Течение заболевания сопровождалось развитием паранеопластического синдрома, в рамках которого возник тромбоз глубоких вен голеней, что, в свою очередь, осложнилось массивной тромбоэмболией легочной артерии. В финале заболевания развилась полиорганная недостаточность (острая сердечная, дыхательная, почечная), послужившая непосредственной причиной смерти.

Представленный случай летального исхода демонстрирует агрессивное течение серозной карциномы эндометрия без выраженных клинических проявлений до момента катастрофы. Представляет интерес и обнаружение 3 разных по гистотипу, независимых патогенетически, метахронных злокачественных новообразований разной локализации: аденокарциномы сигмовидной кишки, серозной карциномы эндометрия и светлоклеточной карциномы почки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Liu T., Khan S., Behr S., Aparici C.M. Diagnosis of cardiac metastasis from endometrial cancer by F-18 FDG-PET/CT. Nucl Med Mol Imaging 2014;48(3):237–40. DOI: 10.1007/s13139-014-0265-5
2. Okamoto K., Kusumoto T., Seki N. et al. A case of cardiac metastasis from uterine cervical carcinoma. Case Rep Obstet Gynecol 2015;2015:703424. DOI: 10.1155/2015/703424
3. Javeed M., Ravuri R., Javeed Z. et al. A rare case of intracavitary cardiac metastasis of endometrial carcinosarcoma. Cureus 2022;14 (6):e25583. DOI: 10.7759/cureus.25583
4. Сапаргалиева А.Д., Алибеков Б.Д., Мамбетова Г.К. и др. Метастатические поражения сердца: сложности клинической и морфологической диагностики. Медицина (Алматы) 2018;1(187):16–21.
Sapargalieva A.D., Alibekov B.D., Mambetova G.K. et al. Cardiac metastatic disease: clinical and morphological correlations. Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty) 2018;1(187):16–21. (In Russ.)
5. Kheterpal P., Singh M., Mondul A. et al. Malignant pericardial effusion and cardiac tamponade in endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol 2001t;83(1):143–5. DOI: 10.1006/gyno.2001.6340
6. Ramirez P.T., Ramondetta L.M., Burke T.W. et al. Metastatic uterine papillary serous carcinoma to the pericardium. Gynecol Oncol 2001;83:135–7. DOI: 10.1006/gyno.2001.6351
7. Castillo-Sang M., Slam K., Gociman B. et al. Endometrial adenocarcinoma metastatic to the right ventricle: a case report and review of the literature. Cardiovasc Pathol 2009;18(3):178–82. DOI: 10.1016/j.carpath.2007.12.007
8. Takeda Y., Fujimoto R.I., Morita H. et al. Cardiac metastasis of uterine cervical squamous cell carcinoma: A case report and review of the literature. J Cardiol Cases 2014;10(6):221–5. DOI: 10.1016/j.jccase.2014.08.001
9. Oliveira M.D.P., Florenzano M.T., Santos L.F.C. et al. Cardiac metastasis secondary to endometrial cancer: an extremely rare presentation. Arq Bras Cardiol Imagem Cardiovasc 2019;32(2):138–40. DOI: 10.5935/2318-8219.20190029
10. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
The State of Oncological Care for the Population of Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p. (In Russ.)
11. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO № 3s2, 2022 (том 12). С. 260–275. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-260-275
Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of uterine cancer and uterine sarcomas. Malignant Tumors: Practical Guidelines RUSSCO No. 3s2, 2022 (vol. 12). Pp. 260–275. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-260-275
12. Tate K., Yoshida H., Ishikawa M. et al. Prognostic factors for patients with early-stage uterine serous carcinoma without adjuvant therapy. J Gynecol Oncol 2018;29(3):e34. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e34
13. Ferriss J.S., Erickson B.K., Shih I., Fader A.N. Uterine serous carcinoma: key advances and novel treatment approaches.

Int J Gynecol Cancer 2021;31(8):1165–74. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002753
14. Cochrane E., Menzies A., Sweeney K., Burke W. Synchronous renal and para-aortic metastasis in a uterine serous carcinoma: A case review and clinical considerations. Gynecol Oncol Rep 2019;28:12–4. DOI: 10.1016/j.gore.2019.01.009
15. Kanzaki R., Susaki Y., Takami K. et al. Long-term outcomes of pulmonary metastasectomy for uterine malignancies: a multi-institutional study in the current era. Ann Surg Oncol 2020;27(10):3821–8. DOI: 10.1245/s10434-020-08426-5
16. Burazor I., Aviel-Ronen S., Imazio M. et al. Metastatic cardiac tumors: from clinical presentation through diagnosis to treatment. BMC Cancer 2018;18(1):202. DOI: 10.1186/s12885-018-4070-x

Вклад авторов
М.В. Завьялова, С.В. Вторушин: планирование концепции публикации, проведение морфологического, иммуногистохимического исследований, интерпретация результатов исследования, оформление и подготовка статьи;
И.Г Куценко, И.В. Долгалев: сбор клинического материала и его анализ, подбор и анализ литературы для обсуждения, оформление и подготовка статьи;
Н.С. Телегина, М.А. Егунова: редактирование и оформление статьи.
Authors' contributions
M.V. Zavyalova, S.V. Vtorushin: planning the concept of publication, conducting morphological, immunohistochemical studies, interpreting the results of the study, designing and preparing the article;
I.G. Kutsenko, I.V. Dolgalev: collection of clinical material and its analysis, selection and analysis of literature for discussion, design and preparation the article;
N.S. Telegina, M.A. Egunova: editing and design of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
М.В. Завьялова / M.V. Zavyalova: https://orcid.org/0000-0001-9429-9813
С.В. Вторушин / S.V. Vtorushin: https://orcid.org/0000-0002-1195-4008
Н.С. Телегина / N.S. Telegina: https://orcid.org/0000-0003-2471-8626
И.Г. Куценко / I.G. Kutsenko: https://orcid.org/0000-0002-8495-8210
И.В. Долгалев / I.V. Dolgalev: https://orcid.org/0000-0003-2658-0181
М.А. Егунова / M.A. Egunova: https://orcid.org/0009-0002-8237-2109

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. Исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was performed in accordance with the principles of WMA Declaration of Helsinki.

Статья поступила: 09.01.2023. **Принята к публикации:** 29.03.2023.
Article submitted: 09.01.2023. **Accepted for publication:** 29.03.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-133-137

CC BY 4.0

Клинический случай синхронного рака эндометрия и яичников, ассоциированного с беременностью

А.Л. Чернышова[1], Л.А. Коломиец[1], Ю.М. Трущук[1], О.С. Диль[1], А.А. Черняков[1], С.Э. Красильников[2], В.А. Антипов[2], А.Е. Чернышова[3]

[1]Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;
[3]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Контакты: Алена Леонидовна Чернышова *alacher@list.ru*

По данным различных источников литературы, в общей популяции женщин синхронный рак эндометрия и рак яичников встречается достаточно редко. Мы не встретили ни одного зарубежного или отечественного источника, где описывались бы клинические случаи таких первично-множественных злокачественных опухолей, как синхронный рак эндометрия и яичников, ассоциированный с беременностью.
Представляем интересный клинический пример, наглядно демонстрирующий возможность успешного лечения данного варианта первично-множественных злокачественных опухолей – синхронного рака эндометрия и яичников, ассоциированного с беременностью. Показаны особенности течения заболевания, особенности и сложности лечения данной патологии, а также высокая эффективность проведенного лечения согласно данным морфологического исследования с оценкой лекарственного патоморфоза по Лавниковой.
Представлен случай успешного комбинированного лечения с учетом сочетанной патологии. По полученным данным можно заключить, что лечение пациенток с подобной патологией с учетом беременности является сложной задачей и требует индивидуального подхода к выбору тактики лечения. Ведение беременных и лечение онкологического заболевания следует проводить в специализированных центрах, имеющих опыт лечения онкологических заболеваний, ассоциированных с беременностью.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли, синхронный рак, беременность, химиотерапия

Для цитирования: Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трущук Ю.М. и др. Клинический случай синхронного рака эндометрия и яичников, ассоциированного с беременностью. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2): 133–7. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-133-137

A clinical case of synchronous endometrial and ovarian cancer associated with pregnancy

A.L. Chernyshova[1], L.A. Kolomiets[1], Yu.M. Trushchuk[1], O.S. Dil[1], A.A. Chernyakov[1], S.E. Krasilnikov[2], V.A. Antipov[2], A.E. Chernyshov[3]

[1]Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;
[2]E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;
[3]Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Alena Leonidovna Chernyshova *alacher@list.ru*

According to various literature sources, in the general population of women with synchronous endometrial cancer and ovarian cancer is quite rare. We have not found a single foreign or domestic literary source describing clinical cases of primary multiple malignant tumors: synchronous endometrial cancer and ovarian cancer associated with pregnancy.

We present an interesting clinical example that clearly demonstrates the possibility of successful treatment of this variant of primary multiple malignant tumors – synchronous endometrial cancer and ovarian cancer associated with pregnancy. The features of the course of the disease, the features and difficulties of treatment of this pathology are shown. And also the high efficiency of the treatment was shown according to the morphological study with an assessment of the drug pathomorphosis according to Lavnikova.
A case of successful combined treatment is presented, taking into account the combined pathology. According to the received data, it is possible to conclude. The management of pregnant women and the treatment of cancer should be carried out in specialized centers with experience in the treatment of oncological diseases associated with pregnancy.

Keywords: primary-multiple malignant tumors, synchronous cancer, pregnancy, chemotherapy

For citation: Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Trushchuk Yu.M. et al. A clinical case of synchronous endometrial and ovarian cancer associated with pregnancy. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):133–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-133-137

Сочетание злокачественных новообразований яичников с беременностью встречается редко – в 3–6 % случаев всех опухолей яичников, из которых заболеваемость эпителиальным раком яичников составляет всего от 1/12 000 до 1/50 000 беременностей.

По данным различных источников литературы, описаны случаи лишь 23 пациенток со злокачественными опухолями яичников на фоне беременности в период с 1991 по 2020 г. Частота карциномы яичника, осложнившей беременность, составила 0,083 на 1000 беременностей. Из 23 случаев только 4 (17,4 %) пациентки были с инвазивными эпителиальными опухолями. В этой группе зарегистрировано 16 здоровых живых детей, а 2 недоношенных новорожденных умерли от респираторного дистресс-синдрома [1–3].

По запросу «рак эндометрия, ассоциированный с беременностью» в литературе имеется 1 отчет о клиническом случае, описывающий сохранение репродуктивных органов и последующую беременность у пациентки с бесплодием, синхронным раком эндометрия и раком толстой кишки, ассоциированным с синдромом Линча. Пациентка после операции получала адъювантную иммунотерапию ингибитором PD-1 в течение 1 года, однако уже через 4 мес после операции успешно забеременела и родила здорового ребенка на 36-й неделе. Ни у матери, ни у новорожденного в течение 11 мес наблюдения не было ни одного побочного явления, в том числе связанного с иммунной системой [4–6].

Проведенный нами детальный обзор источников литературы показал, что в общей популяции женщин синхронный рак эндометрия и яичников встречается достаточно редко [7, 8]. Так, анализ базы данных 56 986 женщин с раком яичников показал лишь 3 % случаев синхронного рака эндометрия и яичников [9, 10]. По данным различных источников, описываются различные показатели частоты встречаемости сочетания рака эндометрия и рака яичников в сравнении с метастазами рака эндометрия в яичники [11, 12]. Мы не встретили ни одного зарубежного или отечественного источника, где описывались бы клинические случаи такой первично-множественной злокачественной опухоли, как синхронный рак эндометрия и яичников, ассоциированный с беременностью.

Представляем интересный клинический пример, наглядно демонстрирующий возможность успешного лечения данного варианта первично-множественной злокачественной опухоли на фоне беременности.

Клинический случай

Пациентка Н., *32 лет, обратилась на прием к гинекологу Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Сбор анамнеза показал, что у пациентки данная беременность первая, желанная, брак первый. Находилась под динамическим наблюдением акушера-гинеколога по месту жительства по поводу беременности с 12 нед, в надлежащие сроки пройдены скрининги беременных, при которых грубых пороков развития ребенка выявлено не было. Также выявлено, что 2 нед назад в роддоме по месту жительства ей было проведено плановое хирургическое родоразрешение путем кесаревого сечения на сроке 40 + 3 нед, при котором, согласно протоколу хирургического вмешательства, были обнаружены папиллярные разрастания в дне и по задней стенке матки. При этом ревизия малого таза показала лишь несколько увеличенные яичники и небольшой выпот в полости малого таза. По данным планового гистологического исследования и пересмотра гистологических препаратов в отделении патоморфологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» получено следующее заключение: в пределах препаратов тела матки картина эндометриоидной карциномы низкой степени злокачественности (G_1–G_2). Опухоль прорастает всю толщу миометрия. Убедительных признаков сосудистой инвазии не обнаружено. Фрагменты зрелой плаценты типичного гистологического строения, с признаками полнокровия сосудов, фрагменты пуповины без особенностей (рис. 1).*

Опухоль представлена преимущественно железисто-ворсинчатыми, компактно расположенными, резко

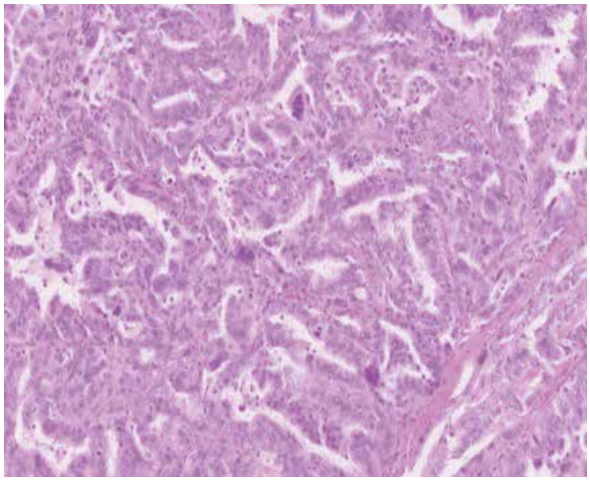

Рис. 1. *Биоптат эндометрия*
Fig. 1. *Biopsy of the endometrium*

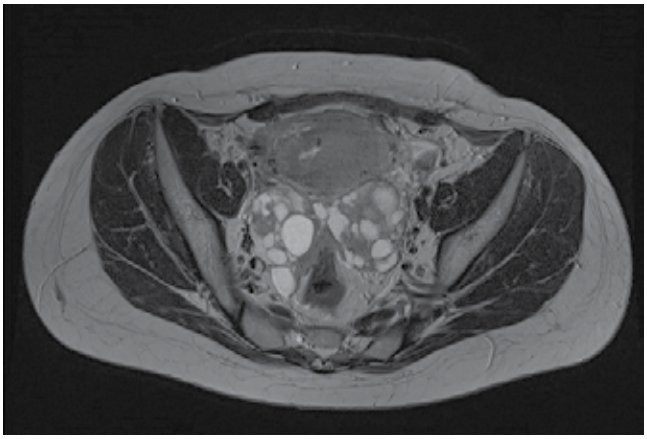

Рис. 2. *Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием*
Fig. 2. *Magnetic resonance imaging of the pelvic organs with intravenous contrast*

извитыми железистыми структурами различной величины, с фокусами, представленными крибриформными структурами и участками микрососочкового строения. Эпителий опухолевых структур цилиндрический, с эозинофильной цитоплазмой, округлыми и овальными ядрами с мелкодисперсным хроматином, различимым ядрышком в части клеток, фигурами митозов. Таким образом, был установлен диагноз: С54.1. Рак тела матки IB стадии (T1bNxM0).

В Научно-исследовательском институте онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» было проведено дообследование: по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства выявлены объемное новообразование миометрия тела матки и объемные новообразования яичников. Асцит. Канцероматоз брюшины. Данные МРТ органов малого таза представлены на рис. 2. Были исследованы показатели онкомаркеров: уровень СА-125 – 1531 Ед/мл, уровень HE4 >1500 пмоль/л (индекс ROMA >99 %). С учетом полученных результатов обследования принято решение о проведении хирургического вмешательства. Проведены лапаротомия, хирургическое стадирование с цито- и гистологическим экспресс-исследованием.

В брюшной полости была обнаружена свободная жидкость, отправлена на экспресс-цитологию, получено заключение: клетки железистого рака.

При ревизии обнаружено, что матка увеличена до размера 10 нед, с множественными папиллярными разрастаниями до 10 мм. В проекции придатков отмечены новообразования, сливающиеся между собой, плотно спаянные с телом матки, окружающей клетчаткой, прямой кишкой, передней стенкой сигмовидной кишки и так формирующие единый конгломерат размерами 20 × 30 × 10 см. По париетальной и висцеральной брюшине – множественные высыпания до 20 мм (канцероматоз) (рис. 3). Сальник каменистой плотности, тотально замещен опухолевой тканью, на всем протяжении плотно фиксирован к передней брюшной стенке. По результатам гистологического исследования биоптата опухоли яичников (№ 27077–81/22) получены фокусы серозной карциномы яичников высокой степени злокачественности.

Мы выполнили молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого была обнаружена герминальная мутация гена BRCA1: 300T>G(cys61Gly). Далее пациентке была проведена консультация врача-химиотерапевта, рекомендована полихимиотерапия по схеме: паклитаксел + карбоплатин с оценкой эффекта через каждые 2 курса.

В динамике в процессе лечения после 6-го курса полихимиотерапии отмечались снижение показателей опухолевых маркеров (уровень СА-125 – 10,5 Ед/мл,

Рис. 3. *Лапаротомия, хирургическое стадирование: множественные папиллярные разрастания по брюшине*
Fig. 3. *Laparotomy, surgical staging: multiple papillary growths in the peritoneum*

уровень HE4 – 84,4 пмоль/л) и уменьшение размеров опухоли по данным МРТ и ультразвукового исследования органов малого таза и брюшной полости, в результате чего было принято решение о целесообразности проведения циторедуктивной операции.

Далее мы провели пациентке лапаротомию; при ревизии было выявлено, что матка увеличена до размеров 10 × 8 × 6 см. В проекции придатков с обеих сторон – объемные новообразования, слева фиксирована сигмовидная кишка. Большой сальник с метастатическими узлами, фиксирован к передней брюшной стенки и петлям кишечника в нескольких местах. В результате выполнена полная циторедуктивная операция в объеме экстирпации матки с придатками, экстирпация большого сальника с проведением интраоперационной лучевой терапии в дозе 10 Гр. Плановое гистологическое заключение звучало следующим образом: резидуальная высокозлокачественная серозная карцинома с поражением обоих яичников, канцероматозом большого сальника. Отмечаются множественные участки периневральной, лимфоваскулярной инвазии. Киста желтого тела в левом яичнике. Хронический цервицит вне обострения. Эндометрий пролиферативного типа с фиброзом стромы и интрамуральной лейомиомой с гиалинозом и очаговым кальцинозом стромы. Параметрий типичного гистологического строения. Лечебный патоморфоз первичной опухоли по Лавниковой: III степень патоморфоза. С учетом данных патогистологического исследования № 8252-54к/22: эндометриоидная низкозлокачественная карцинома тела матки, G_{1-2} по классификации FIGO, IV степень лечебного патоморфоза (по Лавниковой) (рис. 4).

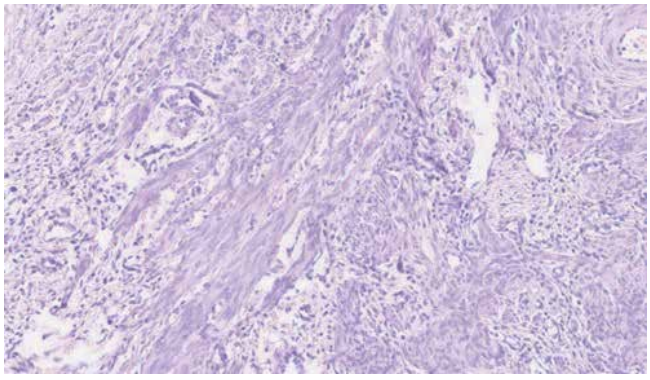

Рис. 4. *Эндометрий пролиферативного типа с фиброзом стромы и интрамуральной лейомиомой с гиалинозом и очаговым кальцинозом стромы. Параметрий типичного гистологического строения*

Fig. 4. *Proliferative endometrium with stromal fibrosis and intramural leiomyoma with hyalinosis and focal stromal calcification. Parameters of a typical histological structure*

Далее нами было принято решение о проведении полихимиотерапии в адъювантном режиме, всего было проведено 4 курса, без признаков прогрессирования опухолевого процесса. В настоящее время пациентка получает олапариб в качестве поддерживающей терапии (с учетом BRCA-статуса). Лечение переносит удовлетворительно, нежелательные явления зафиксированы не были.

Таким образом, мы хотели бы отметить, что уникальность данного случая состоит, во-первых, в наличии синхронного рака эндометрия и яичников, а во-вторых, в ассоциированности данного процесса с беременностью.

Источников литературы, где бы описывались подобные клинические случаи, мы не встретили. Кроме того, следует отметить, что у нашей пациентки родился здоровый ребенок женского пола, однако, учитывая наличие у матери герминальной мутации в гене *BRCA1* и возможность наследования данной мутации, в последующем мы будем рекомендовать генетическое тестирование ребенка и более тщательное наблюдение в будущем в плане возможной патологии молочной железы и яичников.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует сочетание первично-множественных злокачественных опухолей – синхронный рак эндометрия и яичников, ассоциированный с беременностью. Представлен случай успешного комбинированного лечения с учетом сочетанной патологии. По полученным данным можно заключить, что лечение пациенток с подобной патологией с учетом беременности является сложной задачей и требует индивидуального подхода к выбору тактики лечения. Ведение беременных и лечение онкологического заболевания следует проводить в специализированных центрах, имеющих опыт лечения онкологических заболеваний, ассоциированных с беременностью.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lee Y.Y., Roberts C.L., Dobbins T. et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population-based linkage study. Br J Obstet Gynaecol 2012;119:1572–82.
2. Li W.Q., Cho E., Weinstock M.A. et al. Epidemiological assessments of skin outcomes in the nurses' health studies. Am J Public Health 2016;106(9):1677–83. DOI: 10.2105/AJPH.2016.303315
3. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ): электронный журнал. Доступно по: http://www.who.int/topics/ru. World Health Organization (WHO): Electronic Journal. Available at: http://www.who.int/topics/en. (In Russ.)

4. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p. (In Russ.)
5. Nijman T.A.J., Schutter E.M., Amant F. Sentinel node procedure in vulvar carcinoma during pregnancy: a case report. Gynecol Oncol Case Rep 2012;2:63, 64.
6. Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G. et al. Optimization of the extent of surgery in organpreserving treatment for invasive cervical cancer (the role of sentinel lymph nodes study). Voprosy Onkologii 2016;62(6):807–11.
7. Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D. et al. Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancer. Molecular Biology 2014;48(3):384–9.
8. John L., Cowey C.L. The rapid emergence of novel therapeutics in advanced malignant melanoma. Dermatol Ther (Heidelb) 2015;5:151–69.
9. Спирина Л.В., Бочкарева Н.В., Кондакова И.В. и др. Регуляция инсулиноподобного роста протеасомной системы NF-κB при раке эндометрия. Молекулярная биология 2012;(46):407–13. DOI: 10.1134/S0026893312020173
Spirina L.V., Bochkareva N.V., Kondakova I.V. et al. Regulation of insulin-like growth of the NF-kB proteasome system in endometrial cancer. Molekylarnaya biologiya = Molecular Biology 2012;(46):407–13. (In Russ.). DOI: 10.1134/S0026893312020173
10. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и др. Активность протеасом и их субъединичный состав при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы 2011;(4):64–8.
Spirina L.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Activity of proteasomes and their subunit composition in hyperplastic processes and endometrial cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the female reproductive system 2011;(4):64–8. (In Russ.)
11. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Нужна ли реабилитация больным с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома? Сибирский онкологический журнал 2010;(5):71–7.
Bochkareva N.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L. Do patients with hyperplastic processes and endometrial cancer need rehabilitation against the background of metabolic syndrome? Sibirskiy onologicheskiy zhurnal = Siberian oncological journal 2010;(5):71–7.
12. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Molecular targets for the therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors). Asia-Pacific J Clin Oncol 2018;14(3):134–40. DOI: 10.1111/ajco.12780

Вклад авторов
А.Л. Чернышова: концепция и написание статьи, ведение и лечение пациентки;
Л.А. Коломиец: концепция статьи;
Ю.М. Трущук: хирургическое лечение пациентки, консультирование;
О.С. Диль: хирургическое лечение пациентки, редактирование статьи;
А.А. Черняков: анализ данных литературы, редактирование статьи;
В.А. Антипов, С.Э. Красильников: консультирование и редактирование статьи;
А.Е. Чернышова: анализ и перевод источников литературы.
Authors’ contributions
A.L. Chernyshova: conception and writing of the article, management and treatment of the patient;
L.A. Kolomiets: the concept of the article;
Yu.M. Trushchuk: surgical treatment of the patient, consulting;
O.S. Dil: surgical treatment of the patient, editing the article;
A.A. Chernyakov: literature data analysis, editing the article;
V.A. Antipov, S.E. Krasilnikov: consulting and editing the article;
A.E. Chernyshova: analysis and translation of literature sources.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: https://orcid.org/0000-0002-8194-2811
Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: https://orcid.org/0000-0002-6854-8940
В.А. Антипов / V.A. Antipov: https://orcid.org/0000-0003-3522
С.Э. Красильников / S.E. Krasilnikov: https://orcid.org/0000-0003-0687-0894
О.С. Диль / O.S. Dil: https://orcid.org/0000-0001-6562-7574
А.А. Черняков / A.A. Chernyakov: https://orcid.org/0000-0003-0829-0340

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 информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 08.05.2023. **Принята к публикации:** 01.06.2023.
Article submitted: 08.05.2023. **Accepted for publication:** 01.06.2023.

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-138-142

CC BY 4.0

Клинический случай сохранения репродуктивного потенциала у пациентки с инвазивным раком шейки матки

О.В. Корнева[1], А.Г. Тришкин[1, 2], А.Л. Чернышова[3], К.В. Вялова[1]

[1]ООО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции «Красная горка»; Россия, 650044 Кемерово, ул. Суворова, 3А;
[2]ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»; Россия, 650000 Кемерово, ул. Красная, 6;
[3]Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5

Контакты: Ольга Владимировна Корнева *olga.korneva.doc@yandex.ru*

Рак шейки матки (РШМ) – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки шейки матки (экто- или эндоцервикса). В 2020 г. зарегистрировано 604 тыс. новых случаев заболевания, причем 342 тыс. – со смертельным исходом. В настоящее время регистрируется значительное омоложение данной патологии – максимально высокий уровень заболеваемости приходится на возрастную группу от 15 до 39 лет.
Причиной развития РШМ является вирус папилломы человека онкогенных генотипов, причем в России у большинства пациенток обнаруживается вирус папилломы человека 16-го и 18-го типов. Факторы риска: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, отказ от контрацептивов «барьерного» типа, курение, иммуносупрессия; также обсуждается вопрос о влиянии различных инфекций, передаваемых половым путем.
В представленной статье описан клинический случай выполнения органосохраняющей операции – лапароскопической расширенной трахелэктомии с определением сторожевых лимфатических узлов, срочным цитологическим и гистологическим исследованиями, формированием запирательного аппарата мягким имплантом из никелида титана при инвазивном РШМ у пациентки с нереализованной репродуктивной функцией.
Органосохраняющие операции у пациенток с РШМ позволяют сохранить детородную функцию с соблюдением онкологической радикальности оперативного лечения. Современный, мультидисциплинарный подход онколога-гинеколога и репродуктолога является основой современной стратегии ведения пациентки с РШМ и нереализованной репродуктивной функцией.

Ключевые слова: инвазивный рак шейки матки, трахелэктомия, репродуктивный потенциал

Для цитирования: Корнева О.В., Тришкин А.Г., Чернышова А.Л., Вялова К.В. Клинический случай сохранения репродуктивного потенциала у пациентки с инвазивным раком шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):138–42. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-138-142

A clinical case of preservation of reproductive potential in a patient with invasive cervical cancer

O.V. Korneva[1], A.G. Trishkin[1, 2], A.L. Chernyshova[3], K.V. Vyalova[1]

[1]LLC "Center for Family Health and Reproduction "Krasnaya Gorka"; 3A Suvorova St., Kemerovo 650044, Russia;
[2]Kemerovo State University; 6 Krasnaya St., Kemerovo 650000, Russia;
[3]Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia

Contacts: Olga Vladimirovna Korneva *olga.korneva.doc@yandex.ru*

Cervical cancer is a malignant tumor originating from the mucous membrane of the cervix (ectocervix or endocervix). In 2020, 604,000 new cases of the disease were registered, with 342,000 deaths. Today, a significant rejuvenation of this pathology is recorded – the highest incidence rate occurs in the age group from 15 to 39 years.
The cause of the development of cervical cancer is the human papillomavirus of oncogenic genotypes, and in Russia, human papillomavirus types 16 and 18 are found in most patients. Risk factors: early onset of sexual activity, frequent change of sexual partners, refusal of "barrier" type contraceptives, smoking, immunosuppression, the question of the influence of various sexually transmitted infections is being discussed.

The present article describes a clinical case of performing an organ-preserving operation: laparoscopic extended trachelectomy with sentinel lymph nodes determination, urgent cytological and histological studies, with the formation of the obturator apparatus with a soft titanium nickelide implant for invasive cervical cancer in a patient with unrealized reproductive function.

Organ-preserving surgeries in patients with cervical cancer allow preserving childbearing function while maintaining oncological radicality of surgical treatment. A modern, multidisciplinary approach of an oncologist-gynecologist and a reproductologist is the basis of a modern strategy for managing a patient with cervical cancer and unrealized reproductive function.

Keywords: invasive cervical cancer, trachelectomy, reproductive potential

For citation: Korneva O.V., Trishkin A.G., Chernyshova A.L., Vyalova K.V. A clinical case of preservation of reproductive potential in a patient with invasive cervical cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):138–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-138-142

Рак шейки матки (РШМ) – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки шейки матки (экто- или эндоцервикса). В 2020 г. зарегистрировано 604 тыс. новых случаев заболевания, причем 342 тыс. – со смертельным исходом. В настоящее время регистрируется значительное омоложение данной патологии – максимально высокий уровень заболеваемости приходится на возрастную группу от 15 до 39 лет [1–4].

Причиной развития РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ) онкогенных генотипов, причем в России у большинства пациенток обнаруживается ВПЧ 16-го и 18-го типов. Факторы риска: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, отказ от контрацептивов барьерного типа, курение, иммуносупрессия; также обсуждается вопрос о влиянии различных инфекций, передаваемых половым путем.

Результаты многочисленных исследований подтверждают, что РШМ возникает у молодых женщин фертильного возраста, не реализовавших репродуктивную функцию. Органосохраняющие операции у пациенток с РШМ позволяют сохранить детородную функцию с соблюдением онкологической радикальности оперативного лечения.

Впервые радикальная трахелэктомия была выполнена D. Dargent в декабре 1986 г. Потенциально радикальная трахелэктомия разрабатывалась как адекватная альтернатива расширенным операциям у пациенток с микроинвазивным и инвазивным РШМ при размерах опухоли до 2 см. Основное отличие расширенной трахелэктомии от расширенной гистерэктомии заключается в том, что при радикальной трахелэктомии сохраняются тело матки, яичники и маточные трубы, т. е. полностью соблюдается принцип онкологической радикальности и сохраняется репродуктивная функция у пациентки фертильного возраста [4, 5].

В настоящее время радикальная трахелэктомия реализуется в вагинальном, трансабдоминальном, лапароскопическом и роботическом вариантах, выполняется в большинстве онкологических клиник мира и входит в стандарты лечения инвазивного РШМ I стадии у женщин репродуктивного возраста [4].

Современный мультидисциплинарный подход в сохранении репродуктивного потенциала у пациенток с РШМ предполагает совместную консолидацию онколога-гинеколога и репродуктолога и является основой современной стратегии ведения больных РШМ с нереализованной репродуктивной функцией. Крайне важна преемственность этапов лечения. После 6 мес динамического наблюдения у онколога-гинеколога и стабилизации онкологического процесса при отсутствии признаков прогрессирования заболевания пациентка должна быть незамедлительно осмотрена репродуктологом с целью коллегиального решения вопроса о способе достижения желанной беременности. Проводится оценка анатомо-функционального состояния органов репродуктивной системы, включающая возраст супругов, акушерско-гинекологический анамнез, овариальный резерв и данные оценки эякулята. При выявлении сниженного репродуктивного потенциала супружеской паре рекомендовано сразу вступать в программу вспомогательных репродуктивных технологий. В случае отсутствия репродуктивных нарушений пациенткам до 35 лет рекомендовано естественное зачатие в течение 12 мес, при наличии отклонений период естественного зачатия может быть сокращен до предусмотренного репродуктологом срока с возможностью проведения циклов программированного зачатия и/или искусственной инсеминации. У женщин после 35 лет планирование беременности допустимо в течение 6 мес. При отсутствии положительного результата пациенткам показано применение вспомогательных репродуктивных технологий методом экстракорпорального оплодотворения.

Таким образом, органосохраняющее лечение имеет крайне большое значение для сохранения репродуктивного здоровья у пациенток с РШМ и нереализованным репродуктивным потенциалом.

Представляем клинический случай выполнения органосохраняющей операции – лапароскопической расширенной трахелэктомии с определением сторожевых лимфатических узлов, срочным цитологическим и гистологическим исследованиями, формированием

запирательного аппарата мягким имплантом из никелида титана при инвазивном РШМ у пациентки с нереализованной репродуктивной функцией [4].

Клинический случай

Пациентка У., *1990 г. р., обратилась на первичный прием в ЦОЗСР «Красная горка» 08.03.2022. Жалобы отсутствуют. Планирует беременность. Плановое обследование в ДЦ «Белая Роза»: по данным онкоцитологического исследования (04.03.2022) выявлено плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL). Кольпоскопия (25.02.2022): ацетобелый эпителий, обширная йоднегативная зона, атипичные сосуды. Заключение: аномальная кольпоскопическая картина. ВПЧ: не обследована. По данным ультразвукового исследования органов малого таза признаков структурных изменений не выявлено.*

Акушерско-гинекологический анамнез: менструации с 14 лет. Менструальный цикл 28 дней, длительность цикла – 5 дней, менструации умеренные по объему, периодически болезненные. Контрацепция: комбинированный (эстроген + гестаген) пероральный контрацептивный препарат. Половая жизнь с 16 лет. В анамнезе 2 беременности в других отношениях, первая из которых завершилась медицинским абортом в 2007 г. В 2015 г. самопроизвольный выкидыш на сроке 8 нед. Постабортные периоды протекали без осложнений. Родов не было. Гинекологические заболевания: эктопия шейки матки. Радиоволновая эксцизия шейки матки в 2016 г.

После первичного посещения установлен диагноз: CIN II–III, CIS? (HSIL), ВПЧ-носитель? Рекомендованы дообследование на ВПЧ с генотипированием, плановое оперативное вмешательство в объеме диатермоконизации шейки матки. После дообследования выявлены ВПЧ 16-го типа в концентрации 2,6 × 10^5 копий/100 тыс., соответствующей умеренной вирусной нагрузке, и ВПЧ 66-го типа в концентрации 2,4 × 10^3 копий/100 тыс., соответствующей низкой вирусной нагрузке.

30.03.2022 проведено оперативное лечение в объеме диатермоконизации шейки матки, выполнены выскабливание оставшейся части цервикального канала, мануальная вакуумная аспирация эндометрия. Гистологическое исследование полученного материала: в конусе шейки матки плоскоклеточная карцинома, ВПЧ-ассоциированная, ICD-code 8085/3, с глубиной инвазии 4,5 мм и горизонтальным распространением 8 мм. В соскобе цервикального канала сгустки крови, мелкие фрагменты эндометрия, фрагменты зрелого многослойного плоского эпителия. В аспирате полости матки эндометрий пролиферативного типа. Хронический неактивный эндометрит. Установлен окончательный диагноз: РШМ, C53.1, плоскоклеточная карцинома, ВПЧ-ассоциированная, ICD-code 8085/3, с глубиной инвазии 4,5 мм и горизонтальным распространением 8 мм, T1b1N0M0, стадия IB1. Пациентка – носитель ВПЧ высокого онкогенного риска: 16-й тип – умеренная вирусная нагрузка, 66-й тип – низкая вирусная нагрузка.

14.04.2022 женщина повторно осмотрена онкогинекологом. С учетом желания пациентки реализовать репродуктивную функцию показана консультация онкогинеколога НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» с целью решения вопроса о возможности проведения органосохраняющей операции – лапароскопической расширенной трахелэктомии. По готовности послеоперационного гистологического заключения запланирован мультидисциплинарный консилиум о возможности реализации пациенткой репродуктивной функции.

08.06.2022 выполнено оперативное лечение в объеме лапароскопии, расширенной трахелэктомии с определением сторожевых лимфатических узлов, срочным цитологическим и гистологическим исследованием, с формированием запирательного аппарата мягким имплантом из никелида титана в отделении онкогинекологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН». Гистологическое исследование (17.06.2022): цервикальная железистая интраэпителиальная неоплазия легкой степени (low-grade CGIN) в проксимальных отделах цервикального канала. Железистая гиперплазия. Хронический цервицит. В 2 исследованных лимфатических узлах справа (1) и слева (1) опухолевые структуры не обнаружены. По границе резекции опухоли нет.

В июле 2022 г. данных, указывающих на прогрессирование онкологического процесса, не выявлено.

09.08.2022 состоялся мультидисциплинарный консилиум в составе онколога, репродуктолога и онкогинеколога с целью решения вопроса о дальнейшей тактике. Принято решение после дообследования при нормальных показателях фертильности супруга на фоне преконцепции провести пациентке 3 цикла программированного зачатия с коррекцией при необходимости. При отсутствии беременности рассмотреть возможность выполнения внутриматочной инсеминации после оценки компетентности сперматозоидов. При нарушении показателей фертильности супруга после проведения эхогистеросальпингоскопии (при возможности выполнения) рассмотреть вариант внутриматочной инсеминации. В случае диагностики мужского фактора или технической невозможности проведения эхогистеросальпингоскопии склониться в пользу метода экстракорпорального оплодотворения. В программе экстракорпорального оплодотворения: перенос 1 эмбриона с целью профилактики многоплодной беременности и высокого риска невынашивания, при технической невозможности проведения переноса – консервация эмбриона и решение о программе суррогатного материнства.

Проведено полное комплексное обследование супружеской пары. Пациентка осмотрена онкологом-гинекологом, по результатам комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследований признаков прогрессирования онкологического процесса не выявлено. Период динамического наблюдения составил 8 мес. Результаты жидкостного онкоцитологического исследования с контролем через 3 и 6 мес: клетки с признаками интраэпителиальных изменений и злокачественности в пределах доставленного материала не обнаружены. Через 3 мес после проведения оперативного вмешательства установлена элиминация ВПЧ. При проведении расширенной кольпоскопии шейки матки с интервалом каждые 3 мес дважды (23.09.2022 и 30.01.2023) зафиксирована нормальная кольпоскопическая картина (см. рисунок).

Пациентка осмотрена репродуктологом, проведена оценка овариального резерва на основании определения уровня антимюллерова гормона и подсчета количества антральных фолликулов при ультразвуковом исследовании органов малого таза. Уровень антимюллерова гормона – 1,29 нг/мл, что соответствует яичниковому возрасту 39 лет. Количество антральных фолликулов – 8/8.

Супруг пациентки осмотрен андрологом, проведен анализ показателей спермограммы согласно критериям Всемирной организации здравоохранения. Комплексное исследование эякулята (12.10.2022): нормозооспермия. Вискозипатия. MAP-тест отрицательный. Показатель HBA – 90,3 %.

Расширенная кольпоскопия шейки матки с фотофиксацией. Заключение: нормальная кольпоскопическая картина после расширенной лапароскопической трахелэктомии

Extended colposcopy of the cervix with photofixation. Conclusion: normal colposcopic picture after extended laparoscopic trachelectomy

По результатам комплексного обследования пара допущена до программированного зачатия.

Таким образом, нами описан клинический случай инвазивного РШМ у пациентки с нереализованной репродуктивной функцией. Представлена современная стратегия мультидисциплинарного подхода онкогинеколога и репродуктолога, основой которой являются сохранение репродуктивного потенциала и возможность реализации пациенткой своей репродуктивной функции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Stelzle D., Tanaka L.F., Lee K.K. et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. Lancet Glob Health 2020. Available at: https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(20)30459-9/fulltext. DOI: S2214109X(20)304599.
3. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107.
4. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чернов В.И. Радикальная трахелэктомия при раке шейки матки. Новосибирск: СО РАН, 2020. 147 с.
Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Chernov V.I. Radical trachelectomy for cervical cancer. Novosibirsk: SO RAN, 2020. 147 p. (In Russ.)
5. Новикова Е.Г., Антипов В.А., Балахонцева О.С. Радикальная абдоминальная трахелэктомия. М.: Практическая медицина, 2012. 112 с.
Novikova E.G., Antipov V.A., Balakhontseva O.S. Radical Abdominal Trachelectomy. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2012. 112 p. (In Russ.)

Вклад авторов
О.В. Корнева: концепция и написание статьи, ведение и лечение пациентки;
А.Г. Тришкин: концепция статьи, консультирование пациентки;
А.Л. Чернышова: хирургическое лечение пациентки, консультирование;
К.В. Вялова: консультирование пациентки.
Authors’ contributions
O.V. Korneva: conception and writing of the article, management and treatment of the patient;
A.G. Trishkin: conception of the article, counseling;
A.L. Chernyshova: surgical treatment of the patient, patient counseling;
K.V. Vyalova: patient counseling.

ORCID авторов / ORCID of authors
О.В. Корнева / O.V. Korneva: https://orcid.org/0009-0005-4712-1525
А.Г. Тришкин / A.G. Trishkin: https://orcid.org/0009-0009-6012-7445
А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: https://orcid.org/0000-0002-8194-2811

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 информированное согласие на публикацию своих данных и фотоматериалов.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The patient signed an informed consent to the publication of her data and photographic materials.

Статья поступила: 11.05.2023. **Принята к публикации:** 01.06.2023.
Article submitted: 11.05.2023. **Accepted for publication:** 01.06.2023.