

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Возможности пункционной
тонкоигольной аспирационной
биопсии в изучении молекулярно-
генетического «портрета»
ткани молочной железы*

*Особенности и сложности
диагностики рака молочной
железы после аугментации
и реконструктивно-пластических
операций с использованием
имплантатов*

*Рак шейки матки: от статистики
к системному влиянию*

*Пембролизумаб с ленватинибом:
новый безопасный стандарт
для больных раком тела матки*

*Ультразвуковые возможности
при выборе тактики лечения
рака яичников*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

4

2023/том 19

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

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



В сентябре 2020 г. журнал принят в Scopus.

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

4^{ТОМ 19}
'23

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:
115522, 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. № 4. 1–140.

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ

Семиглазов Владимир Федорович, президент Российского общества онкомаммологов (РООМ), д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделением опухолей репродуктивной системы и научным отделением опухолей молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова) Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

МАММОЛОГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Палтуев Руслан Маликович, генеральный директор РООМ, к.м.н., старший научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Высоцкая Ирина Викторовна, член правления РООМ, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ /

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РООМ

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

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

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

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

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

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

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

Ермошенкова Мария Владимировна, член РООМ, к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Криворотько Петр Владимирович, член РООМ, д.м.н., заведующий отделением опухолей молочной железы, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Кудайбергенова Асель Галимовна, член РООМ, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, член Российского общества онкопатологов (РООП) (Санкт-Петербург, Россия)

Манихас Алексей Георгиевич, член правления РООМ, д.м.н., хирург-онколог, заведующий онкохирургическим (маммологическим) отделением Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», председатель Санкт-Петербургского регионального отделения РООМ (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

Семглазова Татьяна Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, врач высшей категории (Санкт-Петербург, Россия)

Слонимская Елена Михайловна, член правления РООМ, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель отделения общей онкологии отдела клинической онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», председатель Томского регионального отделения РООМ (Томск, Россия)

Хайленко Виктор Алексеевич, член правления РООМ, д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой онкологии 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 Дилара Радиковна, д.м.н., профессор, член ASCO, IGCS, президент Ассоциации онкологов Республики Казахстан, директор Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан (Алматы, Республика Казахстан)

Киселева Марина Викторовна, д.м.н., заведующая отделением новых медицинских технологий Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Коломиец Лариса Александровна, д.м.н., профессор, заведующая отделением гинекологии отдела клинической онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск, Россия)

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

Крикунова Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая отделением лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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



In September 2020 the journal was accepted into Scopus.

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

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

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

FOUNDED IN 2006

4^{VOL.19}
'23

Founder:
PH "ABV-Press"

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoe Shosse,
Moscow, 115522.
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. 4. 1–140.

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

EDITORIAL COUNCIL

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

GYNECOLOGY

HONORARY EDITOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Опухоли женской репродуктивной системы» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <https://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак молочной железы (РМЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). **Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или "et al." в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу redactor@abvpress.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

СОДЕРЖАНИЕ

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- В.В. Родионов, О.В. Бурменская, В.В. Кометова, А.А. Сметник, М.В. Родионова, Д.Ю. Трофимов, Л.А. Ашрафян, Г.Т. Сухих*
Возможности пункционной тонкоигльной аспирационной биопсии в изучении молекулярно-генетического «портрета» ткани молочной железы. 16
- О.В. Бурменская, В.В. Кометова, А.А. Сметник, В.В. Родионов, Д.Ю. Трофимов, Л.А. Ашрафян, Г.Т. Сухих*
Изменение экспрессии мРНК драйверных генов онкогенеза при атипичной протоковой гиперплазии молочной железы 26
- Р.М. Шабаетов, И.В. Колядина, Д.А. Благовестнов, П.М. Староконь*
Оценка клинической и рентгенологической эффективности нового консервативного метода лечения фиброзно-кистозной болезни 36
- Д.Ш. Джабраилова, А.Д. Зикиряходжаев, Ф.Н. Усов, Д.В. Багдасарова, И.С. Дуадзе, А.Д. Каприн*
Результаты применения аллоимплантата на основе твердой мозговой оболочки при реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы. 43
- О.С. Ходорович, В.А. Солодкий, Т.В. Шерстнева, Л.Б. Канахина, Ш.М. Дибирова*
Особенности и сложности диагностики рака молочной железы после аугментации и реконструктивно-пластических операций с использованием имплантатов. 54
- А.И. Стукань, Т.Ю. Семглазова, С.И. Кутукова, В.А. Порханов, В.Н. Бодня, В.В. Антипова, З.К. Хачмамук, О.Ю. Чухрай, С.Д. Максименко*
Предиктивные и прогностические маркеры клинического течения раннего и местно-распространенного *PIK3CA*-ассоциированного люминального HER2-отрицательного рака молочной железы 63

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- О.С. Ходорович, В.А. Солодкий, В.О. Клешина, Т.В. Шерстнева, К.Б. Ищенко*
Кальцинаты молочной железы. Обзор литературы 75

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- С.В. Шрамко, Н.М. Жилина, В.Н. Дуреев*
Динамика медико-статистических показателей рака шейки матки за 10-летний период (2011–2020 гг.) в г. Новокузнецке 83
- Т.В. Сушинская, Н.И. Стуклов, Е.В. Щепкина, А.И. Кузнецов, С.В. Епифанова, А.Д. Каприн*
Особенности системного влияния рака шейки матки на показатели периферической крови и гемостаза в зависимости от гистологического подтипа опухоли 92

С О Д Е Р Ж А Н И Е

А.А. Румянцев, А.Э. Протасова, М.Ю. Шеремет, А.Ю. Горяинова, М.В. Волконский,
А.Г. Кедрова, С.В. Кузьмичева, О.Н. Аймамедова, Х.С. Мусаева, С.М. Сорока, О.В. Романчук,
В.Н. Орлова, Н.Г. Графт, М.Р. Ибрагимова, Ю.И. Мерзликина, Л.В. Степура, Л.Б. Татулова,
А.А. Абасова, А.А. Акопян, Е.В. Арсеньева, Ю.В. Васильева, А.В. Белоногов, Л.В. Криволапова,
А.А. Бобрышев, Д.Ю. Вовк, И.А. Луев, Н.Р. Абидова, Р.С. Жихорев, Т.А. Железкова,
Т.Т. Григорян, Т.А. Макаркина, В.А. Екимов, А.В. Жижина, Е.В. Карабина, О.А. Кучевская,
В.М. Филиппова, Т.А. Линченко, А.А. Лисаева, А.Н. Федорова, К.С. Майстренко,
Е.В. Маркизова, Е.В. Когай, Е.П. Красноруцкая, М.Е. Попова, Ю.Ю. Пчелин,
Р.А. Рянжина, Д.Б. Сидоров, Е.Б. Шахнович, С.М. Алексеев, М.В. Зинькевич,
И.О. Белогорцев, В.А. Чубенко, В.М. Моисеенко, Н.Х. Абдулова, А.А. Лебединец,
Л.В. Страх, Л.К. Семенов, М.Б. Болиева, Ф.З. Айдаева

**Эффективность и безопасность левватиниба и пембролизумаба в лечении
рака эндометрия: данные реальной клинической практики в России. 104**

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

М.А. Чекалова, А.Г. Кедрова, Е.Ю. Черкасов, В.С. Кряжева, Т.А. Грея
**Обсуждение значения ультразвукового исследования для предоперационной
диагностики опухолей яичников (основные положения консенсуса ведущих
международных организаций, опубликованные в июне 2021 г.) 114**

Л.В. Адамян, Е.В. Сибирская, Л.Г. Пивазян, Л.Б. Обосян,
В.С. Ананьева, А.А. Лаевская
Методы сохранения фертильности у онкологических больных в детском возрасте 123

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Д. Даренская, Б.М. Медведева, А.А. Румянцев
**Комбинация пембролизумаба и левватиниба во 2-й линии лекарственной терапии
MSS/pMMR-распространенного рака эндометрия: обзор литературы
и клинический случай 132**

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- V.V. Rodionov, O.V. Burmenskaya, V.V. Kometova, A.A. Smetnik, M.V. Rodionova, D. Yu. Trofimov, L.A. Ashrafyan, G. T. Sukhikh*
Fine-needle aspiration biopsy possibilities in studying the molecular genetic landscape of breast tissue. 17
- O.V. Burmenskaya, V.V. Kometova, A.A. Smetnik, V.V. Rodionov, D. Yu. Trofimov, L.A. Ashrafyan, G. T. Sukhikh*
Changes in mRNA expression of oncogenesis driver genes in atypical ductal breast hyperplasia 26
- R.M. Shabaev, I.V. Kolyadina, D.A. Blagovestnov, P.M. Starokon*
Clinical and radiological efficacy of a new conservative treatment for fibrocystic disease. 36
- D.Sh. Dzhabrailova, A.D. Zikiryakhodzhaev, F.N. Usov, D.V. Bagdasarova, I.S. Duadze, A.D. Kaprin*
Autologous dura mater grafts in reconstructive surgeries for breast cancer: surgical and aesthetic outcomes. 43
- O.S. Khodorovich, V.A. Solodkiy, T.V. Sherstneva, L.B. Kanakhina, Sh. M. Dibirova*
Specific characteristics and challenges associated with breast cancer diagnostics in women after breast augmentation and reconstructive surgeries with implants 54
- A.I. Stukan, T. Yu. Semiglazova, S.I. Kutukova, V.A. Porkhanov, V.N. Bodnya, V.V. Antipova, Z.K. Khachmamuk, O. Yu. Chukhray, S.D. Maksimenko*
Predictive and prognostic features of early and locally advanced *PIK3CA*-mutated luminal HER2-negative breast cancer 63

REVIEWS

- O.S. Khodorovich, V.A. Solodkiy, V.O. Kleshneva, T.V. Sherstneva, K.B. Ishchenko*
Breast calcifications. Literature review 75

GYNECOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- S.V. Shramko, N.M. Zhilina, V.N. Dureev*
Dynamics of medical and statistical indicators of cervical cancer over a 10-year period (2011–2020) in Novokuznetsk 83

CONTENTS

*T.V. Sushinskaya, N.I. Stuklov, E.V. Schepkina, A.I. Kuznetsov,
S.V. Epifanova, A.D. Kaprin*

**Features of the systemic influence of cervical cancer on peripheral blood
and hemostasis according to the tumor histological subtype. 92**

*A.A. Rumyantsev, A.E. Protasova, M. Yu. Sheremet, A. Yu. Goryainova, M.V. Volkonskiy,
A.G. Kedrova, S.V. Kuzmicheva, O.N. Aymamedova, Kh.S. Musaeva, S.M. Soroka, O.V. Romanchuk,
V.N. Orlova, N.G. Graft, M.R. Ibragimova, Yu.I. Merzlikina, L.V. Stepura, L.B. Tatulova,
A.A. Abasova, A.A. Akopyan, E.V. Arsenyeva, Yu.V. Vasilyeva, A.V. Belonogov, L.V. Krivolapova,
A.A. Bobryshev, D. Yu. Vovk, I.A. Luev, N.R. Abidova, R.S. Zhikhorev, T.A. Zhelezkova,
T.T. Grigoryan, T.A. Makarkina, V.A. Ekimov, A.V. Zhizhina, E.V. Karabina, O.A. Kuchevskaya,
V.M. Filippova, T.A. Linchenko, A.A. Lisaeva, A.N. Fedorova, K.S. Maystrenko, E.V. Markizova,
E.V. Kogay, E.P. Krasnorutskaya, M.E. Popova, Yu. Yu. Pchelin, R.A. Ryanzhina, D.B. Sidorov,
E.B. Shakhnovich, S.M. Alekseev, M.V. Zinkevich, I.O. Belogortsev, V.A. Chubenko, V.M. Moiseenko,
N.Kh. Abduloeva, A.A. Lebedinets, L.V. Strakh, L.K. Semenov, M.B. Bolieva, F.Z. Aydaeva*

**Efficacy and safety of lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of endometrial
cancer: data from routine clinical practice in Russia 104**

REVIEWS

M.A. Chekalova, A.G. Kedrova, E. Yu. Cherkasov, V.S. Kryazheva, T.A. Greyan

**Discussion of the importance of ultrasound for the preoperative diagnosis of ovarian tumors
(the main provisions of the consensus of leading international organizations, published
in June 2021). 114**

*L.V. Adamyan, E.V. Sibirskaya, L.G. Pivazyran, L.B. Obosyan, V.S. Ananyeva,
A.A. Laevskaya*

Methods for preserving fertility in childhood cancer patients. 123

CLINICAL CASE

A.D. Darenskaya, B.M. Medvedeva, A.A. Rumyantsev

**Combination of pembrolizumab and lenvatinib in second-line therapy for MSS/pMMR
advanced endometrial cancer: literature review and a case report 132**

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-16-25>



Возможности пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии в изучении молекулярно-генетического «портрета» ткани молочной железы

В.В. Родионов, О.В. Бурменская, В.В. Кометова, А.А. Сметник, М.В. Родионова, Д.Ю. Трофимов, Л.А. Ашрафян, Г.Т. Сухих

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

Контакты: Валерий Витальевич Родионов dr.valery.rodionov@gmail.com

Введение. Стандартным методом получения материала для морфологического и молекулярно-генетического методов исследования в настоящее время является трепанобиопсия молочной железы. К сожалению, этот метод сопряжен с целым рядом проблем, прежде всего с вероятностью осложнений (кровотечением, пневмотораксом) и дискомфортом во время проведения манипуляции.

Цель исследования – анализ транскрипционных сигнатур биоптатов ткани молочной железы, полученных методом пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии.

Материалы и методы. Методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции исследован уровень экспрессии мРНК 60 целевых генов в 60 биоптатах, полученных методом тонкоигольной пункционной аспирационной биопсии, и в 60 образцах соответствующих фиксированных в формалине и парафинизированных (FFPE) тканей молочной железы, полученных в результате оперативного вмешательства. Биоптаты молочной железы получали из опухоли, прилежащей ткани, так называемого опухолевого ложа и условно нормальной ткани на отдалении от первичного очага.

Результаты. Сравнительный анализ транскрипционных сигнатур биоптатов, полученных методом пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии, и FFPE-тканей (всего 120 образцов) продемонстрировал, что наилучшие корреляционные связи транскрипционных сигнатур биоптатов и FFPE-тканей получены для образцов опухолей. Очень высокие корреляционные связи в образцах опухолей установлены для 1 гена (*CTSL2*), высокие – для 18 генов (*MKI67*, *MYBL2*, *NAT1*, *PTEN*, *TPX2*, *PTTG1*, *UBE2T*, *CCNB1*, *ESR1*, *CCND1*, *MYC*, *SCGB2A2*, *MIA*, *TRAC*, *FGFR4*, *ANLN*, *GSTM1*, *PRLR*), средние – для 28 генов (*PGR*, *AURCA*, *KRT5*, *FOXA1*, *SFRP1*, *EMSY*, *EXO1*, *PAK1*, *KIF14*, *ERBB2*, *MMP11*, *BCL2*, *BAG1*, *TMEM45B*, *BIRC5*, *CD274/PDL1*, *ZNF703*, *TYMS*, *CCNE1*, *TPT1*, *TMEM45A*, *BRCA1*, *BRCA2*, *ESR2*, *STS*, *TNFSF11/RANKL*, *TNFRSF11B/OPG*, *TNF*), слабые – для 4 генов (*GRB7*, *EGFR*, *PGRMC1*, *CYP19A*). Наличие корреляционных связей транскрипционных сигнатур биоптатов и FFPE-тканей прослеживается при наличии достаточного количества материала, соответствующего контролю взятия материала ≥ 5 lg для гена *B2M*.

Выводы. Возможность проведения молекулярно-генетического исследования на малом количестве материала пунктата ткани молочной железы делает возможным получение материала наиболее малоинвазивным методом. А это, в свою очередь, расширяет возможности для внедрения «генетического мониторинга» злокачественных новообразований, а также возможности более точной оценки рисков развития злокачественного новообразования на фоне доброкачественных процессов молочной железы у пациенток с фиброзно-кистозной болезнью и повышенной маммографической плотностью.

Ключевые слова: пункционная тонкоигольная аспирационная биопсия, жидкостная цитология, трепанобиопсия, рак молочной железы, фиброзно-кистозная болезнь, транскрипционные профили генов, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

Для цитирования: Родионов В.В., Бурменская О.В., Кометова В.В. и др. Возможности пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии в изучении молекулярно-генетического «портрета» ткани молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):16–25. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-16-25>

Fine-needle aspiration biopsy possibilities in studying the molecular genetic landscape of breast tissue

V.V. Rodionov, O.V. Burmenskaya, V.V. Kometova, A.A. Smetnik, M.V. Rodionova, D. Yu. Trofimov,
L.A. Ashrafyan, G.T. Sukhikh

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

Contacts: Valeriy Vitalyevich Rodionov dr.valery.rodionov@gmail.com

Background. Core biopsy of the breast is currently considered to be the standard method of obtaining material for morphological and molecular genetic methods. Unfortunately, this method is associated with a number of problems, primarily the risk of complications (bleeding, pneumothorax) and discomfort during manipulation.

Aim. To analyze transcriptional signatures of breast tissue samples obtained by fine-needle aspiration biopsy.

Materials and methods. Using reverse transcriptase polymerase chain reaction, we studied the mRNA expression level of 60 target genes in 60 samples obtained by fine-needle aspiration biopsy and in 60 corresponding formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) surgical specimens of breast. Samples were obtained from the tumor, adjacent tissue, the so-called tumor bed and formally normal tissue at a distance from the primary lesion.

Results. A comparative analysis of transcriptional signatures in samples obtained by fine-needle aspiration biopsy and FFPE specimens (120 samples in total) revealed the strongest correlations between transcriptional signatures in biopsy samples and FFPE specimens of tumors. Very strong correlation in tumor samples was established for one gene (*CTSL2*); strong for 18 genes (*MKI67*, *MYBL2*, *NAT1*, *PTEN*, *TPX2*, *PTTG1*, *UBE2T*, *CCNB1*, *ESR1*, *CCND1*, *MYC*, *SCGB2A2*, *MIA*, *TRAC*, *FGFR4*, *ANLN*, *GSTM1*, *PRLR*); averages for 28 genes (*PGR*, *AURCA*, *KRT5*, *FOXA1*, *SFRP1*, *EMSY*, *EXO1*, *PAK1*, *KIF14*, *ERBB2*, *MMP11*, *BCL2*, *BAG1*, *TMEM45B*, *BIRC5*, *CD274/PDL1*, *ZNF703*, *TYMS*, *CCNE1*, *TPT1*, *TMEM45A*, *BRCA1*, *BRCA2*, *ESR2*, *STS*, *TNFSF11/RANKL*, *TNFRSF11B/OPG*, *TNF*); weak for 4 genes (*GRB7*, *EGFR*, *PGRMC1*, *CYP19A*). The presence of correlations between transcriptional signatures in biopsy samples and FFPE specimens can be established in case of sufficient material corresponding to sample intake control (SIC) ≥ 5 lg for *B2M* gene.

Conclusion. The ability to conduct molecular genetic research on small samples of breast tissue makes it possible to obtain the material using the most minimally invasive method. And this, in turn, expands the possibilities of "genetic monitoring" of cancer, as well as the possibility of more accurate assessment the risks of malignant tumor development in the settings of benign conditions in women with fibrocystic disease and increased mammographic density.

Keywords: fine-needle aspiration biopsy, liquid cytology, core biopsy, breast cancer, fibrocystic disease, gene transcription profiles, real-time polymerase chain reaction

For citation: Rodionov V.V., Burmenskaya O.V., Kometova V.V. et al. Fine-needle aspiration biopsy possibilities in studying the molecular genetic landscape of breast tissue. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2023;19(4):16–25. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-16-25>

Введение

«Золотым стандартом» морфологической диагностики новообразований молочной железы по-прежнему является гистологическое исследование. Поэтому, несмотря на высокую точность цитологического метода в верификации злокачественных новообразований (ЗНО) после внедрения в практику трепанобиопсии молочной железы, широко обсуждался вопрос о роли пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии (ПТАБ) в диагностике различных процессов в молочной железе [1, 2]. Широкое распространение доброкачественных процессов молочной железы, высокие показатели чувствительности и специфичности цитологического метода в определении злокачественности процессов, меньшая частота редких, но все же встречающихся при трепанобиопсии осложнений (таких как гематома и пневмоторакс), меньшая стоимость и короткий период ожидания ответа, а также меньший страх женщин перед ПТАБ, чем перед трепанобио-

псией, привели к тому, что цитологический метод, входя в состав «тройного диагностического теста» наравне с физикальным методом и методами лучевой визуализации, по-прежнему является ведущим методом морфологической оценки большинства патологических процессов молочной железы [3–6].

Эффективность цитологического метода во многом зависит от правильной организации преаналитического этапа работы: полноценности пунктата с достаточным количеством клеточного материала, своевременной фиксации, условий хранения и транспортировки, окраски, качества приготовления цитологических мазков, а также от квалификации цитолога, оценивающего адекватно приготовленные препараты [7]. Стремление улучшить качество цитологической диагностики и уменьшить недостатки традиционного исследования привело к разработке новой технологии — метода жидкостной цитологии. Использование жидкостных технологий приготовления препаратов

дает дополнительные возможности для транспортировки, длительного хранения и архивирования материала, стандартизации приготовления и окраски и применения дополнительных методик, таких как иммуноцитохимическое исследование и молекулярно-генетическое тестирование.

Целью настоящего исследования явился анализ транскрипционных сигнатур биоптатов ткани молочной железы, полученных методом ПТАБ.

Материалы и методы

В целях моделирования биопсии тканей молочной железы методом ПТАБ выполнен забор материала из операционного материала у 20 пациенток, получавших лечение в отделении патологии молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с февраля по август 2022 г. по поводу рака молочной железы (РМЖ). Возраст женщин варьировал от 32 до 86 лет и в среднем составил 59 лет. Биоптаты молочной железы получали из опухоли, прилежащей ткани, так называемого опухолевого ложа и условно нормальной ткани на отдалении от первичного очага.

Полученный материал биоптатов переносили в вials с транспортной средой для жидкостной цитологии CellPrep (Biodyne, Корея). В качестве контрольных образцов использовали фиксированные в формалине и запечатанные в парафин (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) ткани, соответствующие биоптатам. Таким образом, от каждой пациентки исследовано по 6 образцов, всего 120 образцов тканей молочной железы.

Для выделения РНК из биоптатов клетки осаждали путем центрифугирования на скорости 13 000 об/мин, далее использовали коммерческие наборы «Проба-НК», перед выделением РНК из FFPE-тканей проводили предварительную обработку образцов протеиназой К с помощью набора «Проба-ПК» (ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия). Полученные препараты РНК сразу использовали для постановки реакции обратной транскрипции со смесью специфичных для каждого гена олигонуклеотидов. Реакцию проводили в объеме реакционной смеси 40 мкл при температуре 40 °C в течение 30 мин, с последующей инактивацией обратной транскриптазы при 95 °C в течение 5 мин. Для увеличения объемов образцов после обратной транскрипции комплементарную ДНК разводили в 10 раз в ТЕ-буфере.

Методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции был исследован уровень экспрессии мРНК 60 целевых генов: *ESR1*, *ESR2*, *PGR*, *PGRMC1*, *AR*, *PRLR* (группа рецепторов и корецепторов гормонов), *STS*, *CYP19A* (гены гормонов), *ERBB2*, *GRB7*, *FGFR4*, *EGFR* (группа рецепторов ростовых факторов), *MKI67*, *MYBL2*, *CCNB1*, *AURKA/STK15*, *BIRC5*, *CCND1*,

CCNE1, *CDKN2A*, *KIF14*, *PPP2R2A*, *PTTG1*, *TMEM45B*, *TMEM45A*, *TPX2*, *ANLN*, *TPT1* (группа генов, регулирующих пролиферацию, клеточный цикл, митоз, формирование веретена деления), *CTSL2*, *EMSY*, *PAK1*, *MMP11* (группа генов, регулирующих миграцию клеток, инвазию, организацию цитоскелета), *PTEN*, *SFRP1* (гены, ассоциированные с супрессией опухолей), *BCL2*, *BAG1* (гены апоптоза), *GATA3*, *FOXA1*, *ZNF703*, *MYC* (факторы транскрипции), *TYMS*, *EXO1*, *BRCA1*, *BRCA2* (группа генов, регулирующих репликацию и репарацию ДНК), *SCGB2A2*, *KRT5*, *MIA* (маркеры дифференцировки клеток и коэкспрессированные с ними гены), *CD274/PD-L1*, *TRAC*, *CD68*, *TNFRSF11A/RANK*, *TNFRSF11/RANKL*, *TNFRSF11B/OPG*, *TNF*, *VEGFA*, *IL1B*, *MMP9* (гены иммунной системы, воспаление), *GSTM1* (ген детоксикации ксенобиотиков), *NAT1* (ген ариламин-N-ацетилтрансферазы), *UBE2T* (ген убиквитинирования белков), а также 2 референсных гена: *B2M* и *GUSB*.

Транскрипционный профиль генов определяли методом мультиплексной обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием праймеров и флуоресцентно-меченных проб (Fam, Cy5), специфичных к последовательностям определяемых РНК (реактивы и детектирующие амплификаторы «ДТпрайм» производства ООО «НПФ ДНК-Технология» (Россия)).

Амплификацию осуществляли в объеме 12 мкл по следующей программе: 1 цикл – 80 °C 30 с, 94 °C 5 мин; 5 циклов – 94 °C 30 с, 64 °C 15 с; 45 циклов – 94 °C 10 с, 64 °C 20 с; 10 °C – хранение. «Горячий старт» обеспечивался использованием Taq-полимеразы, активность которой блокировалась антителами и восстанавливалась при прогреве 94 °C. Измерение уровня флуоресценции проводили на каждом цикле при температуре 64 °C.

Оценку уровня экспрессии мРНК осуществляли методом ΔC_p с расчетом на нормировочный фактор (среднее значение (C_p) референсных генов *B2M* и *GUSB*). Уровень экспрессии мРНК оценивали в логарифмической $\ln$ -шкале в относительных единицах. По экспрессии гена *B2M* определяли контроль взятия материала (КВМ).

Для сравнения уровня экспрессии в FFPE-тканях и биоптатах рассчитывали коэффициент корреляции. Корреляционные связи устанавливали с использованием метода ранговой корреляции по Спирмену. Силу предполагаемой взаимосвязи между величинами определяли по значению коэффициента корреляции и уровню достоверности корреляции ($p < 0,05$). При оценке силы связи коэффициентов корреляции использовали шкалу Чеддока и учитывали слабые (от 0,3 до 0,5), средние (от 0,5 до 0,7), высокие (от 0,7 до 0,9) и очень высокие ($> 0,9$) положительные корреляционные связи. При отрицательной корреляции значения

силы связи между переменными соответственно меняли на противоположные.

Классификацию подтипов материала осуществляли согласно методу, изложенному нами ранее для диагностики молекулярных подтипов РМЖ [8].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Statistica 10 и SPSS 17.

Результаты

При гистологическом исследовании во всех 20 образцах подтверждено наличие ЗНО, в 18 из 20 случаев – инвазивный РМЖ. Размеры опухоли <2 см были зарегистрированы в 10 (55,6 %) из 18 случаев инвазивного РМЖ, в остальных случаях размеры опухоли составляли от 2 до 5 см. Метастазы в регионарные лимфатические узлы диагностированы у 1/4 пациенток. Образцов с низкой степенью злокачественности (grade 1) не регистрировалось, умеренная степень злокачественности (grade 2) была отмечена у 15 (75 %) больных РМЖ, высокая (grade 3) – у 5 (25 %). Во всех образцах условно нормальной ткани отсутствовали клетки с атипией, однако в 12 образцах отмечены такие патологии, как эктазия протоков ($n = 5$), фокусы склерозирующего аденоза ($n = 1$), фибросклероз и фиброзирование стромы ($n = 5$), типичная протоковая пролиферация ($n = 1$). В 3 образцах опухолевого ложа присутствовали клетки с атипией, в 6 – комплексы рака *in situ* (в 3 образцах – протоковая карцинома *in situ*, в 3 – лобулярная карцинома *in situ*), помимо этого в некоторых образцах отмечены такие патологии, как типичная протоковая пролиферация ($n = 1$), лимфоидная инфильтрация стромы ($n = 3$), комплексы склерозирующего аденоза ($n = 2$), фибросклероз ($n = 3$) и эктазия протоков ($n = 3$).

Анализ цитогрaмм биопсийного материала продемонстрировал, что во всех случаях при ПТАБ опухолевого очага подтвержден злокачественный характер опухоли. При цитологическом исследовании опухолевого ложа и условно нормальной ткани клетки протокового эпителия были диагностированы в 5 случаях в каждой группе, клетки пролиферирующего эпителия без атипии – в 1 случае в каждой группе, атипические клетки – в 4 и 1 случаях соответственно. Во всех остальных случаях выявлялись жир, бесструктурные аморфные массы, фиброзная ткань, детрит. В 1 случае клеточные элементы не были получены.

Экспрессия нормировочных референсных генов *B2M* и *GUSB* отмечена во всех 60 FFPE-образцах ткани и в 59 из 60 образцов биоптатов, полученных методом ПТАБ. KBM оценивали по уровню экспрессии гена *B2M* и рассчитывали в условных lg-единицах по формуле:

$$\text{KBM} = (45 - \text{Cp})/3,4,$$

где 45 – максимальный пороговый цикл, Cp – экспериментально полученный пороговый цикл *B2M*, 3,4 – разница пороговых циклов при 10-кратном разведении образца, также известная как “slope”.

Распределение значений KBM в группах образцов представлено в табл. 1. Предполагалось, что количество материала будет достаточным при значении KBM не менее 4–5 lg.

Учет количества образцов без экспрессии гена может быть одним из факторов оценки валидности результатов и определения эффективности забора материала при биопсии. Однако необходимо учитывать, что отсутствие экспрессии гена в эксперименте может быть следствием его низкой экспрессии *in vivo* вследствие специфики ткани. Например, при биопсии нормальной ткани молочной железы предполагается наличие жировой ткани с низкой клеточностью материала, пролиферативная активность которой может быть низкой. В тканях опухоли или опухолевого ложа, в котором также вероятно наличие патологического процесса, возможна потеря экспрессии гена (например, потеря экспрессии прогестероновых рецепторов в HER2-обогащенных, трижды негативных опухолях, а также в некоторых люминальных В-подобных опухолях). Поэтому важна была оценка потери экспрессии гена в биоптатах по сравнению с FFPE-контролем. Наше исследование продемонстрировало удовлетворительные результаты в плане выявления экспрессии генов для FFPE-тканей и образцов пункционных биоптатов опухолей. Вместе с тем в образцах биоптатов условно нормальных тканей и опухолевого ложа, полученных методом ПТАБ, отмечено выпадение экспрессии значительной части генов в 1/2 и 1/3 случаев соответственно.

Наличие положительных корреляционных связей между экспрессией гена в образцах FFPE-тканей и пункционных биоптатах может свидетельствовать об эффективности забора материала при биопсии. Корреляционные связи устанавливали для каждого гена отдельно с использованием метода ранговой корреляции по Спирмену, что позволило провести отбор генов для работы с биоптатами. При оценке силы связи коэффициентов корреляции использовали шкалу Чеддока и учитывали слабые (от 0,3 до 0,5), средние (от 0,5 до 0,7), высокие (от 0,7 до 0,9) и очень высокие (>0,9) положительные корреляционные связи.

Статистически значимые корреляционные связи не установлены при общем анализе всех образцов без разделения на группы и количество материала.

Положительные корреляционные связи получены для образцов опухолей (табл. 2). Очень высокие корреляционные связи в образцах опухолей установлены для гена *CTSL2*; высокие – для генов *MKI67*, *MYBL2*, *NAT1*, *PTEN*, *TPX2*, *PTTG1*, *UBE2T*, *CCNB1*, *ESR1*, *CCND1*, *MYC*, *SCGB2A2*, *MIA*, *TRAC*, *FGFR4*, *ANLN*,

Таблица 1. Контроль взятия материала для гена B2M в группах образцов
Table 1. Sample intake control (SIC) for gene B2M in groups of samples

Группа образцов Groups of samples	0–3 lg	3–4 lg	4–5 lg	>5 lg
FFPE-ткань—условная норма FFPE-tissue—conditional norm <i>n</i> = 20	0	0	2/20 (10 %)	18/20 (90 %)
FFPE-ткань—опухоль FFPE-tissue—tumor <i>n</i> = 20	0	0	0	20/20 (100 %)
FFPE-ткань—опухолевое ложе FFPE-tissue—tumor bed <i>n</i> = 20	0	0	0	20/20 (100 %)
Пункционный биоптат—условная норма FNA biopsy—conditional norm <i>n</i> = 20	0	5/20 (25 %)	7/20 (35 %)	8/20 (40 %)
Пункционный биоптат—опухоль FNA biopsy—tumor <i>n</i> = 20	0	0	1/20 (5 %)	19/20 (95 %)
Пункционный биоптат—опухолевое ложе FNA biopsy—tumor bed <i>n</i> = 20	1/20 (5 %)	2/20 (10 %)	7/20 (35 %)	10/20 (50 %)

Примечание. FFPE — фиксированная в формалине и запечатанная в парафин; FNA — тонкоигольная аспирационная биопсия.
Note. FFPE — formalin-fixed paraffin-embedded; FNA — fine needle aspiration biopsy.

Таблица 2. Корреляционные связи уровней экспрессии генов в образцах пункционных биоптатов и FFPE-тканей
Table 2. Correlations of gene expression levels in FNA biopsy samples and FFPE tissues

Ген Gene	Значение коэффициента корреляции для образцов опухолей Correlation coefficient value for tumor samples	Уровень значимости Significance level	Значение коэффициента корреляции для образцов с KBM ≥ 5 lg Correlation coefficient value for samples with SIC ≥ 5 lg	Уровень значимости Significance level
MKI67	0,747	$1,5 \times 10^{-4}$	0,398	0,005
GRB7	0,482	0,031	0,529	$1,1 \times 10^{-4}$
PGR	0,648	0,002	0,154	0,297
CTSL2	0,903	$4,9 \times 10^{-8}$	0,485	$4,8 \times 10^{-4}$
MYBL2	0,891	$1,4 \times 10^{-7}$	0,745	$1,2 \times 10^{-9}$
AURKA	0,649	0,002	0,355	0,013
CDKN2A	0,321	0,167	0,294	0,043
KRT5	0,619	0,004	0,336	0,024
FOXA1	0,695	0,001	0,585	$1,3 \times 10^{-5}$
SFRP1	0,527	0,017	0,145	0,325
NAT1	0,802	$2,1 \times 10^{-5}$	0,400	0,005
PTEN	0,742	$1,8 \times 10^{-4}$	0,469	0,001
CD68	−0,208	0,379	0,012	0,936
EMSY	0,585	0,007	0,303	0,037

Продолжение табл. 2
Continuation of the table 2

Ген Gene	Значение коэффициента корреляции для образцов опухолей Correlation coefficient value for tumor samples	Уровень значимости Significance level	Значение коэффициента корреляции для образцов с КВМ ≥ 5 lg Correlation coefficient value for samples with SIC ≥ 5 lg	Уровень значимости Significance level
GATA3	0,436	0,055	0,473	0,001
EXO1	0,639	0,002	0,468	0,001
PPP2R2A	0,200	0,399	-0,123	0,407
TPX2	0,805	$1,9 \times 10^{-5}$	0,435	0,003
PAK1	0,682	0,001	0,231	0,114
PTTG1	0,788	$3,6 \times 10^{-5}$	0,460	0,001
UBE2T	0,856	$1,5 \times 10^{-6}$	0,431	0,002
KIF14	0,538	0,014	-0,059	0,692
CCNB1	0,706	0,001	0,371	0,009
ERBB2	0,628	0,003	0,565	$2,9 \times 10^{-5}$
ESR1	0,863	$1,0 \times 10^{-6}$	0,594	$8,5 \times 10^{-6}$
MMP11	0,621	0,003	0,521	$1,4 \times 10^{-4}$
CCND1	0,814	$1,2 \times 10^{-5}$	0,540	$7,4 \times 10^{-5}$
BCL2	0,693	0,001	0,277	0,065
BAG1	0,510	0,022	0,280	0,054
EGFR	0,449	0,047	0,092	0,534
TMEM45B	0,619	0,004	0,464	0,001
MYC	0,749	$1,4 \times 10^{-4}$	0,087	0,558
SCGB2A2	0,816	$1,2 \times 10^{-5}$	0,380	0,008
MIA	0,722	$3,2 \times 10^{-4}$	0,340	0,018
BIRC5	0,674	0,001	0,475	0,001
CD274	0,526	0,017	-0,039	0,792
TRAC	0,727	$2,9 \times 10^{-4}$	0,489	$4,3 \times 10^{-4}$
AR	0,442	0,051	0,173	0,256
ZNF703	0,556	0,011	0,196	0,181
TYMS	0,656	0,002	0,360	0,012
CCNE1	0,570	0,009	0,324	0,025
TPT1	0,595	0,006	0,118	0,424
FGFR4	0,760	$1,0 \times 10^{-4}$	0,216	0,141
ANLN	0,840	$3,5 \times 10^{-6}$	0,299	0,039
TMEM45A	0,640	0,002	0,325	0,024
MMP9	0,395	0,084	0,130	0,380

Окончание табл. 2
End of the table 2

Ген Gene	Значение коэффициента корреляции для образцов опухолей Correlation coefficient value for tumor samples	Уровень значимости Significance level	Значение коэффициента корреляции для образцов с KBM ≥ 5 lg Correlation coefficient value for samples with SIC ≥ 5 lg	Уровень значимости Significance level
BRCA1	0,577	0,008	0,389	0,008
BRCA2	0,637	0,003	-0,241	0,099
ESR2	0,683	0,001	0,372	0,009
PGRMC1	0,477	0,034	0,384	0,007
CYP19A	0,469	0,037	0,268	0,065
STS	0,618	0,004	0,490	$4,1 \times 10^{-4}$
TNFRSF11A/RANK	0,066	0,783	0,050	0,737
TNFSF11/RANKL	0,636	0,003	0,610	$4,1 \times 10^{-6}$
TNFRSF11B/OPG	0,518	0,019	0,177	0,230
GSTM1	0,849	0,001	0,564	0,003
PRLR	0,734	$2,3 \times 10^{-4}$	0,550	$5,2 \times 10^{-5}$
TNF	0,543	0,013	0,245	0,094
VEGFA	0,336	0,147	0,282	0,091
IL1B	0,358	0,121	0,273	0,102

Примечание. FFPE – фиксированная в формалине и запечатанная в парафин; FNA – тонкоигольная аспирационная биопсия; KBM – контроль взятия материала.

Note. FFPE – formalin-fixed paraffin-embedded; FNA – fine needle aspiration biopsy; SIC – sample intake control.

GSTM1, PRLR; средние – для генов PGR, AURKA, KRT5, FOXA1, SFRP1, EMSY, EXO1, PAK1, KIF14, ERBB2, MMP11, BCL2, BAG1, TMEM45B, BIRC5, CD274/PDL1, ZNF703, TYMS, CCNE1, TPT1, TMEM45A, BRCA1, BRCA2, ESR2, STS, TNFSF11/RANKL, TNFRSF11B/OPG, TNF; слабые – для генов GRB7, EGFR, PGRMC1, CYP19A.

Обращает на себя внимания тот факт, что статистически значимые корреляционные связи были получены при общем анализе всех образцов при введении ограничения по количеству KBM $B2M \geq 5$ lg.

С учетом валидности полученных результатов для образцов опухолей определен молекулярно-генетический подтип в FFPE-образцах и биоптатах опухолей, полученных методом ПТАБ. Несовпадение по молекулярно-генетическому подтипу в FFPE-образцах и аспиратах опухоли зарегистрировано в 3 случаях: переход из люминального А в люминальный В HER2-отрицательный подтип зарегистрирован в 2 случаях, переход из люминального А в трижды негативный подтип – в 1 случае. Таким образом, можно констатировать, что в 75 % случаях молекулярно-генетический подтип опухоли, определяемый методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции из материала,

полученного методом ПТАБ, совпадает с таковым при использовании FFPE-образцов.

Обсуждение

Рак молочной железы является наиболее актуальной проблемой современной онкологии, что в первую очередь обусловлено высокой заболеваемостью. Согласно данным GLOBOCAN – совместного проекта Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства исследований рака (IARC), в 2020 г. в мире было зарегистрировано >2 261 419 новых случаев РМЖ, что составляет 11,7 % от числа всех случаев ЗНО [9]. В Российской Федерации в 2021 г. было выявлено 69 714 новых случаев РМЖ [10]. При этом именно РМЖ в нашей стране занимает 1-е место в структуре общей онкологической заболеваемости, составляя 12,1 %. В структуре женской онкологической заболеваемости данная опухоль на протяжении уже многих лет лидирует, достигая 22,1 %, причем прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 18,98 %.

Неуклонный рост заболеваемости РМЖ как в мире в целом, так и в нашей стране, с одной стороны, говорит о том, что этиологических факторов РМЖ

достаточно много, и они недостаточно изучены, с другой — о том, что плохо разработаны методы эффективной профилактики, позволяющие защитить женщин от возникновения данной опухоли. Все это диктует необходимость сконцентрировать максимум внимания на заболеваниях, которые с высокой степенью достоверности увеличивают риск развития РМЖ. И речь идет прежде всего о наиболее распространенном доброкачественном заболевании молочной железы — фиброзно-кистозной болезни (ФКБ). Статистический учет ФКБ не ведется, но, по оценкам ряда авторов, ее частота в женской популяции составляет 50 %, что позволяет обоснованно считать, что именно эта группа заболеваний является самой распространенной патологией молочных желез [11, 12]. В настоящее время взгляды на ФКБ претерпели существенные изменения, и в целом данная патология не считается предраком или стадией онкологического процесса в молочной железе. Однако не следует недооценивать роль ФКБ в развитии РМЖ. Риск развития РМЖ на фоне ФКБ во многом зависит от выраженности пролиферативных процессов, протекающих в ткани молочной железы. Коллегия американских патологов рекомендовала подразделять женщин с ФКБ на 3 категории в зависимости от выявленных при биопсии морфологических изменений, определяющих риск развития РМЖ [11, 13–15]:

- 1) непролиферативная ФКБ: риск развития РМЖ не повышен и соответствует таковому в популяции;
- 2) пролиферативная ФКБ без атипии: риск развития РМЖ повышен в 1,5–2,0 раза по сравнению с популяцией;
- 3) пролиферативная ФКБ с атипией: риск развития РМЖ повышен в 4–5 раз по сравнению с популяцией.

Именно атипичная гиперплазия несет реальную угрозу развития ЗНО молочной железы. Природа атипичных гиперплазий до конца не понятна. Поэтому в последнее время все большее внимание уделяется молекулярно-генетическим методам для уточнения фенотипических особенностей данной группы заболеваний. Как показали результаты наших более ранних исследований, ФКБ с атипичной пролиферацией характеризуется статистически значимым повышением экспрессии мРНК генов *MKI67*, *CCNB1*, *KIF14*, *PTTG1*, *ANLN*, *TMEM45B*, *TPX2*, *PRLR*, *FGFR4*, *MMP11*, *GATA3*, *EXO1*, *TYMS*, *NAT1* и снижением экспрессии мРНК генов *MYC*, *RANK*, *TNFA*, *MMP9* [16].

Стандартным методом получения материала для морфологического и молекулярно-генетического методов исследования в настоящее время является трепанобиопсия молочной железы. К сожалению, этот метод сопряжен с целым рядом проблем, прежде всего с вероятностью осложнений (кровотечением, пневмотораксом) и дискомфортом во время проведения

манипуляции. В связи с этим уговорить пациентку на проведение трепанобиопсии, особенно в тех случаях, когда речь не идет о подозрении на ЗНО, крайне сложно. Поэтому попытка применить для указанных целей менее инвазивную ПТАБ представляется крайне важной.

В рамках выполнения диссертационной работы, посвященной современной стратегии профилактики РМЖ, А.А. Мещеряковым была разработана оригинальная методика периареолярной тонкоигольной пункции, которая позволила проводить цитологическую диагностику предраковых состояний эпителия молочных желез у здоровых женщин [17]. С одной стороны, автор обращает внимание на то, что предложенная методика ПТАБ обеспечивает высокую клеточность материала, позволяя эффективно осуществлять цитологическое и иммуноцитохимическое исследования. С другой стороны, он делает вывод о том, что клеточность материала увеличивается при прогрессировании предраковых изменений в молочной железе от непролиферативной формы ФКБ до атипичной гиперплазии.

В нашем исследовании метод жидкостной цитологии был применен не только для оценки пролиферативных процессов в тканях молочной железы, но и для молекулярно-генетического анализа. Полученные данные, как и в работе А.А. Мещерякова, показали, что результаты, в том числе молекулярно-генетического исследования, прежде всего зависят от клеточности материала.

Наше исследование имеет ограничение в том плане, что средний возраст пациенток составил 59 лет. Именно в этой возрастной группе чаще всего происходит жировая инволюция ткани молочной железы и получить материал с высокой клеточностью методом ПТАБ крайне сложно. Вместе с тем внушает определенный оптимизм тот факт, что ФКБ — удел женщин репродуктивного возраста с пиком заболеваемости в интервале 40–45 лет, у которых молочная железа преимущественно представлена железистой тканью и можно рассчитывать на получение материала с высокой клеточностью [18]. Кроме того, известным и наиболее значимым фактором риска развития РМЖ является маммографическая плотность, которая характеризует тканевое строение молочной железы при рентгеновской визуализации: соотношение эпителиального и стромального (фиброзного) компонентов, с одной стороны, и жира — с другой. Проведено несколько метаанализов и эпидемиологических исследований, в которых доказано, что увеличение маммографической плотности независимо от других факторов риска достоверно повышает риск развития РМЖ [19–21]. Таким образом, пациентки с повышенной маммографической плотностью — еще одна целевая аудитория для выполнения ПТАБ и определения

цитологических и молекулярно-генетических предикторов РМЖ.

Выводы

Сравнительный анализ транскрипционных сигнатур биоптатов, полученных методом ПТАБ, и FFPE-тканей (всего 120 образцов) продемонстрировал, что наилучшие корреляционные связи транскрипционных сигнатур биоптатов и FFPE-тканей получены для образцов опухолей. Очень высокие корреляционные связи в образцах опухолей установлены для 1 гена (*CTSL2*); высокие — для 18 генов (*MKI67*, *MYBL2*, *NAT1*, *PTEN*, *TPX2*, *PTTG1*, *UBE2T*, *CCNB1*, *ESR1*, *CCND1*, *MYC*, *SCGB2A2*, *MIA*, *TRAC*, *FGFR4*, *ANLN*, *GSTM1*, *PRLR*); средние — для 28 генов (*PGR*, *AURCA*, *KRT5*, *FOXA1*, *SFRP1*, *EMSY*, *EXO1*, *PAK1*, *KIF14*, *ERBB2*, *MMP11*, *BCL2*, *BAG1*, *TMEM45B*, *BIRC5*, *CD274/PDL1*, *ZNF703*, *TYMS*, *CCNE1*, *TPT1*, *TMEM45A*,

BRCA1, *BRCA2*, *ESR2*, *STS*, *TNFSF11/RANKL*, *TNFRSF11B/OPG*, *TNFA*); слабые — для 4 генов (*GRB7*, *EGFR*, *PGRMC1*, *CYP19A*). Корреляционные связи транскрипционных сигнатур биоптатов и FFPE-тканей прослеживаются при наличии достаточного количества материала, соответствующего KBM ≥ 5 lg для гена *B2M*.

Возможность проведения молекулярно-генетического исследования на малом количестве материала пунктата ткани молочной железы делает возможным получение материала наиболее малоинвазивным методом. А это, в свою очередь, расширяет возможности для внедрения «генетического мониторинга» ЗНО, а также возможности более точной оценки рисков развития злокачественного новообразования на фоне доброкачественных процессов молочной железы у пациенток с фиброзно-кистозной болезнью и повышенной маммографической плотностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nassar A. Core needle biopsy versus fine needle aspiration biopsy in breast — a historical perspective and opportunities in the modern era. *Diagn Cytopathol* 2011;39(5):380–8. DOI: 10.1002/dc.21433
2. Yu Y.H., Wei W., Liu J.L. Diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy for breast mass: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2012;12:41. DOI: 10.1186/1471-2407-12-41
3. Farras Roca J.A., Tardivon A., Thibault F. et al. Diagnostic performance of ultrasound-guided fine-needle aspiration of nonpalpable breast lesions in a multidisciplinary setting: The Institut Curie's experience. *Am J Clin Pathol* 2017;147(6):571–9. DOI: 10.1093/ajcp/axq009
4. Hoda R.S., Brachtel E.F. International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology: A review of predictive values and risks of malignancy. *Acta Cytol* 2019;63(4):292–301. DOI: 10.1159/000500704
5. Howell L.P., Gandour-Edwards R., Folkins K. et al. Adequacy evaluation of fine-needle aspiration biopsy in the breast health clinic setting. *Cancer* 2004;102(5):295–301. DOI: 10.1002/cncr.20497
6. Ljung B.M., Drejet A., Chiampi N. et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy is determined by physician training in sampling technique. *Cancer* 2001;93(4):263–8. DOI: 10.1002/cncr.9040
7. Волченко Н.Н., Славнова Е.Н., Тугулукова А.А. Жидкостная цитология в онкологии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2013;2(5):26–31. Volchenko N.N., Slavnova E.N., Tugulukova A.A. Liquid cytology in oncology. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. Journal named after P.A. Herzen* 2013;2(5):26–31. (In Russ.)
8. Бурменская О.В., Трофимов Д.Ю., Кометова В.В. и др. Разработка и опыт использования транскрипционной сигнатуры генов в диагностике молекулярных подтипов рака молочной железы. *Акушерство и гинекология* 2020;(2):132–40. DOI: 10.18565/aig.2020.2.132-140 Burmenskaya O.V., Trofimov D.Yu., Kometova V.V. et al. Development and experience of using a transcriptional gene signature in the diagnosis of molecular subtypes of breast cancer. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology* 2020;(2):132–40. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.2.132-140
9. 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.
10. Злокачественные заболевания 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. Malignant diseases in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p. (In Russ.)
11. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: Systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149:569–75. DOI: 10.1007/s10549-014-3254-6.3
12. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013;40(3):459–73. DOI: 10.1016/j.ogc.2013.05.004
13. Dupont W.D., Page D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146–51. DOI: 10.1056/NEJM198501173120303
14. Hartmann L.C., Sellers T.A., Frost M.H. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:229–37. DOI: 10.1056/NEJMoa044383
15. Salamat F., Niakan B., Keshtkar A. et al. Subtypes of benign breast disease as a risk factor of breast cancer: A systematic review and meta-analyses. *Iran J Med Sci* 2018;43(4):355–64.
16. Бурменская О.В., Кометова В.В., Сметник А.А. и др. Особенности профилей транскрипции генов при фиброзно-кистозной болезни молочной железы. *Акушерство и гинекология* 2023;(7):55–65. DOI: 10.18565/aig.2023.77 Burmenskaya O.V., Kometova V.V., Smetnik A.A. et al. Features of gene transcription profiles in fibrocystic breast disease. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology* 2023;7: 55–65. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2023.77
17. Мещеряков А.А. Современная стратегия профилактики рака молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017. 48 с. Meshcheryakov A.A. Modern strategy for the prevention of breast cancer. Abstract dis. ... cand. med. sciences. Moscow, 2017. 48 p. (In Russ.)

18. Fleming N.T., Armstrong B.K., Sheiner H.J. The comparative epidemiology of benign breast lumps and breast cancer in Western Australia. *Int J Cancer* 1982;30:147–52.
19. Bertrand K.A., Tamimi R.M., Scott C.G. et al. Mammographic density and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. *Breast Cancer Res* 2013;15(6):R104. DOI: 10.1186/bcr3570
20. Bae J.M., Kim E.H. Breast density and risk of breast cancer in Asian women: A meta-analysis of observational studies. *J Prev Med Public Health* 2016;49(6):367–75. DOI: 10.3961/jpmph.16.054
21. Santen R.J., Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med* 2005;353(3):275–85. DOI: 10.1056/NEJMra035692

Вклад авторов

В.В. Родионов: концепция и дизайн исследования, написание статьи;
О.В. Бурменская: подбор и обработка материала, организация и проведение ПЦР-исследования, статистическая обработка данных, написание статьи;
В.В. Кометова: подбор и обработка материала;
А.А. Сметник, М.В. Родионова: редактирование статьи;
Д.Ю. Трофимов: организация и проведение ПЦР-исследования;
Л.А. Ашрафян, Г.Т. Сухих: концепция и дизайн исследования.

Authors' contributions

V.V. Rodionov: concept and design of the study, writing the article;
O.V. Burmenskaya: selection and processing of material, organization and conducting of PCR studies, statistical data processing, writing the article;
V.V. Kometova: selection and processing of material;
A.A. Smetnik, M.V. Rodionova: editing writing the article;
D.Yu. Trofimov: organization and conducting of PCR studies;
L.A. Ashrafyan, G.T. Sukhikh: concept and design of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Родионов / V.V. Rodionov: <https://doi.org/0000-0003-0096-7126>
О.В. Бурменская / O.V. Burmenskaya: <https://doi.org/0000-0003-2842-3980>
В.В. Кометова / V.V. Kometova: <https://doi.org/0000-0001-9666-6875>
А.А. Сметник / A.A. Smetnik: <https://doi.org/0000-0002-0627-3902>
М.В. Родионова / M.V. Rodionova: <https://doi.org/0000-0002-0658-1454>
Д.Ю. Трофимов / D.Yu. Trofimov: <https://doi.org/0000-0002-1569-8486>
Л.А. Ашрафян / L.A. Ashrafyan: <https://doi.org/0000-0001-6396-4948>
Г.Т. Сухих / G.T. Sukhikh: <https://doi.org/0000-0002-7712-1260>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке научных исследований в рамках государственного задания «Оценка индивидуального риска рака молочной железы у женщин с доброкачественными заболеваниями (фиброзно-кистозной болезнью) молочных желез» (номер государственного учета НИОКТР 121040600432-9).

Funding. The work was performed with partial financial support for scientific research within the framework of the state task “Assessing the individual risk of breast cancer in women with benign diseases (fibrocystic disease) of the mammary glands” (state registration number NIOKTR 121040600432-9).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 5 от 27.05.2021). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the bio-medical ethics committee of the V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 5 of May 27, 2021). All patients signed informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-26-35>



Изменение экспрессии мРНК драйверных генов онкогенеза при атипичной протоковой гиперплазии молочной железы

О.В. Бурменская, В.В. Кометова, А.А. Сметник, В.В. Родионов, Д.Ю. Трофимов, Л.А. Ашрафян, Г.Т. Сухих

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

Контакты: Ольга Владимировна Бурменская bourmenska@mail.ru

Введение. Атипичная протоковая гиперплазия является относительно распространенным поражением молочной железы, которое в 3,5–5,0 раза увеличивает риск развития рака молочной железы. В основе развития атипичных пролиферативных процессов и рака молочной железы лежат изменения в структуре генома, следствием которых становится изменение экспрессии генов.

Цель исследования – определение профиля экспрессии мРНК драйверных генов неоплазии и онкогенеза при атипичной протоковой гиперплазии молочной железы.

Материалы и методы. Методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции выполнено исследование экспрессионного профиля 46 генов в 107 образцах фиксированных в формалине и парафинизированных (FFPE) тканей молочной железы с атипичной протоковой гиперплазией, протоковой гиперплазией без атипии, протоковой карциномой *in situ* и нормальной ткани.

Результаты. При атипичной протоковой гиперплазии установлено изменение экспрессии 22 из 46 исследованных генов, включая статистически значимое повышение экспрессии *ESR1*, *AR*, *PRLR*, *FGFR4*, *MKI67*, *CCNB1*, *KIF14*, *PAK1*, *MMR11*, *GATA3*, *FOXA1*, *ZNF703* и снижение экспрессии *MYC* по сравнению с нормой.

Выводы. Транскрипционная сигнатура при атипичной протоковой гиперплазии имела сходство с таковой при протоковой карциноме *in situ* и люминальных подтипах рака молочной железы.

Ключевые слова: атипичная протоковая гиперплазия молочной железы, предраковые заболевания, рак молочной железы, профили мРНК драйверных генов онкогенеза, обратная транскрипция и полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

Для цитирования: Бурменская О.В., Кометова В.В., Сметник А.А. и др. Изменение экспрессии мРНК драйверных генов онкогенеза при атипичной протоковой гиперплазии молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):26–35. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-26-35>

Changes in mRNA expression of oncogenesis driver genes in atypical ductal breast hyperplasia

O.V. Burmenskaya, V.V. Kometova, A.A. Smetnik, V.V. Rodionov, D. Yu. Trofimov, L.A. Ashrafyanyan, G.T. Sukhikh

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

Contacts: Olga Vladimirovna Burmenskaya bourmenska@mail.ru

Background. Atypical ductal hyperplasia is a relatively common breast lesion that increases the risk of breast cancer by 3.5 to 5 times. Genomic rearrangements underlying the development of atypical proliferative lesions and breast cancer lead to gene expression changings.

Aim. To determine the mRNA expression profile of neoplasia and oncogenesis driver genes in atypical ductal hyperplasia of the breast.

Materials and methods. The real-time reverse transcription polymerase chain reaction was used to explore the expression profile of 46 genes in 107 samples of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) specimens from atypical ductal hyperplasia, ductal hyperplasia without atypia, ductal carcinoma *in situ* and normal breast tissue.

Results. In atypical ductal hyperplasia, we detected changes in the expression of 22 of 46 studied genes, including *ESR1*, *AR*, *PRLR*, *FGFR4*, *MKI67*, *CCNB1*, *KIF14*, *PAK1*, *MMP11*, *GATA3*, *FOXA1*, *ZNF703*, which were upregulated, and *MYC*, which was downregulated.

Conclusion. The transcriptional signature of atypical ductal hyperplasia was similar to that of ductal carcinoma *in situ* and breast cancer of luminal subtypes.

Keywords: atypical ductal hyperplasia of the breast, premalignant condition, breast cancer, mRNA profiles of oncogenic driver genes, real-time reverse transcription polymerase chain reaction

For citation: Burmenskaya O.V., Kometova V.V., Smetnik A.A. et al. Changes in mRNA expression of oncogenesis driver genes in atypical ductal breast hyperplasia. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(4):26–35. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-26-35>

Введение

Атипичная гиперплазия молочной железы характеризуется аномальными пролиферативными процессами в ткани молочной железы, не достигшими столь значимых изменений, чтобы их можно было классифицировать как протоковую карциному *in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS). Атипичная гиперплазия является предраковым заболеванием и может возникать как в протоковом, так и в дольковом эпителии. Оба этих типа гиперплазии — атипичная протоковая гиперплазия (atypical ductal hyperplasia, ADH) и атипичная дольковая гиперплазия (atypical lobular hyperplasia, ALH) — объединяются общим термином «неоплазия молочной железы».

В ряде случаев бывает крайне трудно различить ADH и DCIS, поскольку патоморфологические критерии этих 2 патологических состояний схожи, особенно когда это касается небольшого фокуса пролиферации атипичных клеток. Поэтому в 2011 г. рабочая группа Всемирной организации здравоохранения рекомендовала пользоваться 2 критериями: при вовлечении в патологический процесс <2 протоков и/или при размере патологического фокуса <2 мм предпочтение следует отдавать диагнозу ADH [1].

Атипичная протоковая гиперплазия является относительно распространенным поражением, которое диагностируется у 5–20 % женщин при биопсии молочной железы [2–4]. По данным аутопсий вероятность обнаружения атипичной гиперплазии оказалась еще выше и достигла 50 % [5].

Данные 2 крупных метаанализов, опубликованных в 2015 и 2018 г., демонстрируют, что доброкачественные заболевания молочных желез с атипичной гиперплазией увеличивают риск развития рака молочной железы (РМЖ) в 3,5–5,0 раза [6, 7]. Пожизненный риск развития РМЖ у пациенток с ADH составляет 15–20 % [8].

В основе развития атипичных пролиферативных процессов и РМЖ лежат изменения в структуре генома, следствием которых становится изменение экспрессии генов. Ранее в своей работе мы использовали панель из 45 генов для определения экспрессии их мРНК при РМЖ, в том числе с целью дальнейшей молекулярно-генетической классификации подтипов

РМЖ [9]. Помимо 4 маркеров (Ki-67, ESR, PGR и HER2/neu), используемых в рутинной иммуногистохимии при РМЖ, нами были исследованы и другие коэкспрессированные с ними или регулируемые ими гены, которые рассматриваются в различных публикациях как «драйверы-промоутеры» онкогенеза. Особенности их экспрессии и их роль в патогенезе атипичных пролиферативных поражений и РМЖ мы хотели бы обсудить в данной работе.

Цель настоящего исследования состояла в определении профиля экспрессии мРНК драйверных генов неоплазии и онкогенеза при ADH молочной железы.

Материалы и методы

Методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени исследовано 107 образцов фиксированных в формалине и парафинизированных (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) тканей молочной железы, полученных в результате хирургического вмешательства в отделении патологии молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Подбор и подготовка образцов для молекулярно-генетического исследования выполнены патоморфологом по результатам гистологического исследования. В сравнительном аспекте исследовано 20 образцов ADH, 40 образцов протоковой гиперплазии без атипии (typical ductal hyperplasia, TDH), 22 образца DCIS и 25 образцов гистологически нормальной ткани, полученных после редукционной (уменьшающей) маммопластики.

При выделении РНК проводили предварительную обработку образцов протеиназой К и последующее выделение РНК методом спиртовой преципитации с помощью наборов «Проба-ПК» и «Проба-НК» (ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия). Далее последовательно выполняли реакцию обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в 2 повторах для каждого анализанта на приборе «ДТпрайм» (реактивы и приборы производства ООО «НПФ ДНК-Технология» (Россия)). Исследования проведены в соответствии с методикой, опубликованной нами ранее [9].

Панель генов включала 46 маркеров: *ESR1*, *PGR*, *AR*, *PRLR* (рецепторы гормонов), *ERBB2/HER2neu*, *GRB7*, *FGFR4*, *EGFR* (рецепторы ростовых факторов), *MKI67*, *MYBL2*, *CCNB1*, *AURKA*, *BIRC5*, *CCND1*, *CCNE1*, *CDKN2A*, *KIF14*, *PPP2R2A*, *PTTG1*, *TMEM45B*, *TMEM45A*, *TPX2*, *ANLN*, *TPT1* (гены пролиферации, митоза, регуляции клеточного цикла и формирования веретена деления), *CTSV/CTSL2*, *EMSY*, *PAK1*, *MMP11* (миграция, инвазия, организация цитоскелета), *PTEN*, *SFRP1* (супрессоры опухолей), *BCL2*, *BAG1* (апоптоз), *GATA3*, *FOXA1*, *ZNF703*, *MYC* (факторы транскрипции), *TYMS*, *EXO1* (репликация и репарация ДНК), *SCGB2A2*, *KRT5*, *MIA* (дифференцировка клеток), *CD274/PD-L1*, *TRAC*, *CD68* (иммунитет), *NAT1* (ген ариламин-N-ацетилтрансферазы), *UBE2T* (ген убиквитинирования белков), а также 2 референсных гена: *B2M* и *GUSB*. Дополнительно к ранее использованной панели, включающей 45 генов, исследована экспрессия мРНК рецептора пролактина *PRLR*.

Транскрипционный профиль генов определяли методом мультиплексной обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров и флуоресцентно-меченных проб (Fam, Cy5), специфичных к последовательностям определяемых мРНК без амплификации на матрице геномной ДНК.

Оценку уровня экспрессии мРНК осуществляли методом ΔC_p с расчетом на нормировочный фактор (среднее значение (C_p) референсных генов *B2M*, *GUSB* и *HPRT1*) и уровень экспрессии в контрольной группе (норма), который принимался равным 1.

Статистический анализ. Анализ результатов осуществляли с помощью таблиц Microsoft Excel и пакета программ IBM SPSS Statistics 17.0. Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения оценивали в тесте Шапиро–Уилка. В связи с несоответствием исследованных показателей критериям нормального распределения для сравнения данных применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. В качестве меры центральной тенденции в группах исследования рассчитывали медиану (Me), учитывали также межквартильный размах [Q1, Q3]. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$. Если значение p было меньше 0,001, указывали $p < 0,001$.

Результаты

Наиболее выраженные изменения экспрессии мРНК по сравнению с нормальной тканью выявлены для DCIS: при DCIS установлено изменение экспрессии 32 из 46 исследованных генов, из них экспрессия мРНК 26 генов (*ESR*, *AR*, *PRLR*, *ERBB2*, *FGFR4*, *MKI67*, *CCNB1*, *AURKA*, *CDKN2A*, *KIF14*, *PTTG1*, *TMEM45B*, *TMEM45A*, *TPX2*, *ANLN*, *CTSL2*, *PAK1*, *MMP11*, *GATA3*, *FOXA1*, *TYMS*, *EXO1*, *CD274*, *CD68*, *NAT1*, *UBE2*) была

статистически значимо выше в 1,5–9,7 раза, а экспрессия 6 генов (*EGFR*, *TPT1*, *EMSY*, *SFRP1*, *MYC*, *KRT5*) – ниже в 1,3–11,7 раза (см. таблицу).

Аналогичные изменения в экспрессии генов отмечены и для АДН: при АДН установлено изменение экспрессии 22 из 46 исследованных генов, из них экспрессия мРНК 21 гена (*ESR*, *AR*, *PRLR*, *FGFR4*, *MKI67*, *CCNB1*, *KIF14*, *PTTG1*, *TMEM45B*, *TPX2*, *ANLN*, *PAK1*, *MMP11*, *GATA3*, *FOXA1*, *ZNF703*, *TYMS*, *EXO1*, *CD274*, *CD68*, *NAT1*) была статистически значимо выше в 1,5–10,4 раза, а экспрессия мРНК 1 гена (*MYC*) – ниже в 1,8 раза (см. таблицу). При этом в группе АДН наблюдались тенденция к повышению экспрессии мРНК для генов *AURKA*, *CDKN2A*, *TMEM45A*, *CTSL2*, *UBE2* и тенденция к снижению экспрессии для генов *TPT1*, *EMSY*, *SFRP1*, однако эти различия по сравнению с нормальной тканью не достигли уровня статистической значимости. В группе DCIS также отмечалась тенденция к повышению экспрессии мРНК гена *ZNF703* в 1,5 раза ($p = 0,067$).

Профиль экспрессии мРНК по меньшей мере 21 гена был идентичным для групп АДН и DCIS и статистически значимо отличался от такового нормальной ткани молочной железы (см. рисунок).

Для ТДН отмечены некоторые аналогичные с АДН и DCIS изменения в экспрессии генов (см. таблицу и рисунок). При ТДН для 12 генов отмечено статистически значимое по сравнению с нормальной тканью повышение экспрессии мРНК в 1,4–2,7 раза (*ESR*, *AR*, *FGFR4*, *TMEM45B*, *MMP11*, *GATA3*, *FOXA1*, *CD68*, *NAT1*) или тенденция к ее повышению (*PRLR*, *CCNB1*, *ZNF703*), а для 4 генов – статистически значимое снижение экспрессии мРНК (*TPT1*, *MYC*, *PTEN* – в 3,7; 2,1 и 2,1 раза соответственно) или тенденция к ее снижению (*EMSY*, $p = 0,055$). В отличие от АДН и DCIS, в группе ТДН отмечены статистически значимое повышение уровня экспрессии мРНК гена *MIA* в 1,9 раза ($p = 0,023$) и снижение экспрессии мРНК генов *CCND1* в 1,5 раза ($p = 0,028$) и *CCNE1* в 1,7 раза ($p = 0,044$).

При дискриминации образцов DCIS и АДН согласно предложенной нами ранее модели классификации молекулярно-генетических подтипов РМЖ значительная часть образцов классифицировалась как опухоли люминальных подтипов. Из группы АДН ($n = 20$) транскрипционный профиль 6 (30 %) образцов был подобен таковому люминального А подтипа, 2 (10 %) – люминального В ERBB2-отрицательного, 1 (5 %) – люминального В ERBB2-положительного, остальные 11 (55 %) образцов были подобны норме. Из группы DCIS ($n = 22$) транскрипционный профиль 11 (50 %) образцов был подобен таковому люминального А подтипа, 2 (9,1 %) – люминального В ERBB2-отрицательного, 3 (13,6 %) – люминального В ERBB2-положительного, 1 (4,5 %) – ERBB2-обогащенного, остальные 5 (22,7 %) образцов были подобны норме.

Статистические показатели, характеризующие уровни экспрессии мРНК исследованных генов при гиперпролиферативных заболеваниях молочной железы

Statistical indicators characterizing the levels of mRNA expression of research genes in hyperproliferative breast diseases

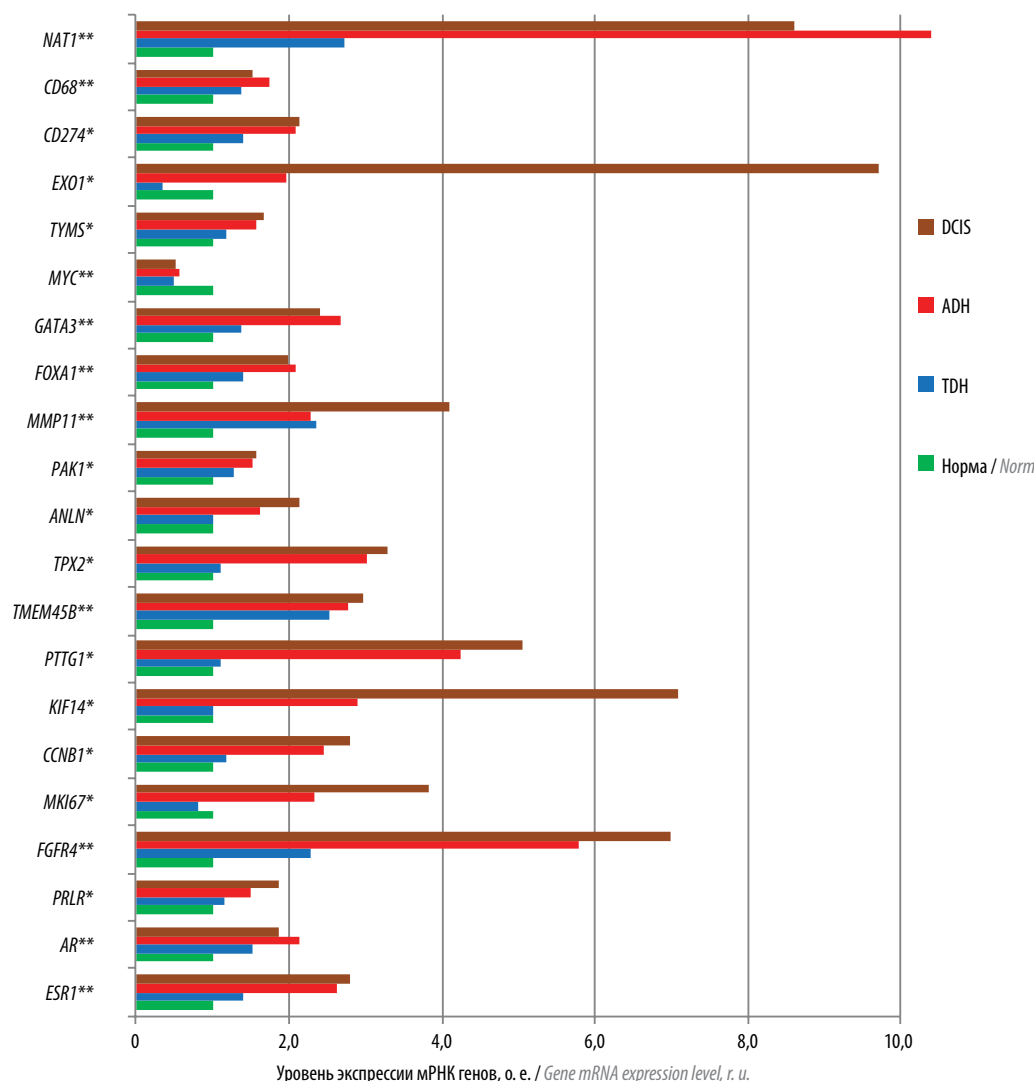
Ген Gene	Норма Norm	TDH		ADH		DCIS	
	n = 25	n = 40		n = 20		n = 22	
	Me [1Q; 3Q]	Me [1Q; 3Q]	p	Me [1Q; 3Q]	p	Me [1Q; 3Q]	p
Рецепторы гормонов и факторов роста Hormone and growth factor receptors							
ESR1	1,0 [0,6; 1,4]	1,4 [0,9; 2,1]	0,020	2,6 [1,1; 3,9]	0,001	2,8 [1,1; 4,2]	0,001
PGR	1,0 [0,5; 1,7]	0,8 [0,4; 1,3]	0,577	0,9 [0,4; 1,6]	0,828	0,7 [0,3; 1,2]	0,098
AR	1,0 [0,7; 1,4]	1,5 [1,0; 2,4]	0,006	2,1 [1,2; 3,5]	0,002	1,9 [0,9; 2,9]	0,009
PRLR	1,0 [0,9; 1,2]	1,1 [0,8; 1,8]	0,051	1,5 [1,0; 2,5]	0,008	1,9 [1,2; 3,4]	<0,001
ERBB2/HER2	1,0 [0,9; 1,4]	1,4 [0,8; 1,7]	0,143	1,0 [0,8; 1,6]	0,766	1,6 [1,1; 2,6]	0,001
GRB7	1,0 [0,8; 1,4]	1,1 [0,7; 1,5]	0,485	1,0 [0,7; 1,4]	0,890	1,3 [0,9; 2,4]	0,093
FGFR4	1,0 [0,6; 2,2]	2,3 [1,1; 5,5]	0,003	5,8 [3,0; 9,6]	<0,001	7,0 [3,3; 11,9]	<0,001
ERBB1/EGFR	1,0 [0,7; 1,5]	0,9 [0,7; 1,4]	0,624	0,9 [0,6; 1,2]	0,396	0,5 [0,4; 0,8]	0,001
Пролиферация и регуляция клеточного цикла Proliferation and cell cycle regulation							
MKI67	1,0 [0,5; 2,3]	0,8 [0,2; 1,6]	0,567	2,3 [1,6; 3,2]	0,034	3,8 [2,7; 4,6]	<0,001
MYBL2	1,0 [0,4; 1,2]	0,5 [0,3; 0,7]	0,069	0,6 [0,4; 0,9]	0,443	0,9 [0,7; 2,2]	0,353
CCNB1	1,0 [0,7; 1,4]	1,2 [0,7; 2,9]	0,150	2,4 [1,9; 3,3]	<0,001	2,8 [2,1; 3,3]	<0,001
AURKA	1,0 [0,9; 1,6]	1,3 [0,9; 2,2]	0,581	1,7 [1,0; 2,3]	0,058	2,0 [1,4; 2,5]	0,002
BIRC5	1,0 [0,4; 2,4]	1,1 [0,6; 2,2]	0,638	0,9 [0,5; 2,1]	0,871	1,5 [1,0; 2,4]	0,221
CCND1	1,0 [0,8; 1,2]	0,7 [0,5; 1,0]	0,028	0,9 [0,7; 2,4]	0,723	1,3 [0,8; 1,6]	0,062
CCNE1	1,0 [0,4; 1,8]	0,6 [0,3; 0,9]	0,044	0,6 [0,4; 0,8]	0,192	0,6 [0,4; 0,9]	0,114
CDKN2A	1,0 [0,7; 1,6]	1,1 [0,8; 1,7]	0,270	1,2 [0,9; 1,6]	0,199	1,5 [1,1; 2,2]	0,016
KIF14	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,7]	0,853	2,9 [1,0; 6,8]	0,034	7,1 [1,0; 10,5]	0,003
PPP2R2A	1,0 [0,8; 1,3]	0,9 [0,7; 1,1]	0,204	1,3 [0,9; 1,6]	0,211	1,0 [0,7; 1,3]	0,906
PTTG1	1,0 [0,8; 1,5]	1,1 [0,5; 2,2]	0,951	4,2 [2,3; 6,9]	<0,001	5,0 [3,8; 6,6]	<0,001
TMEM45B	1,0 [0,3; 1,5]	2,5 [1,4; 4,1]	<0,001	2,8 [1,1; 4,4]	0,001	3,0 [1,6; 6,5]	<0,001
TMEM45A	1,0 [0,6; 1,4]	0,9 [0,5; 1,5]	0,664	1,6 [0,9; 2,4]	0,102	1,5 [1,0; 2,6]	0,027
TPX2	1,0 [0,6; 1,9]	1,1 [0,6; 2,5]	0,929	3,0 [1,8; 4,2]	<0,001	3,3 [2,4; 5,0]	<0,001
ANLN	1,0 [0,5; 1,5]	1,0 [0,6; 1,6]	0,934	1,6 [1,0; 2,3]	0,049	2,1 [1,7; 3,5]	0,001
TPT1	1,0 [0,3; 1,5]	0,3 [0,1; 0,4]	<0,001	0,1 [0,1; 3,1]	0,083	0,1 [0,1; 0,4]	0,012
Миграция, организация цитоскелета, инвазия Migration, cytoskeletal organization, invasion							
CTSL2	1,0 [0,8; 1,7]	1,2 [0,9; 1,8]	0,215	1,5 [1,0; 2,6]	0,079	1,6 [1,3; 2,2]	0,016
EMSY	1,0 [0,8; 1,2]	0,8 [0,7; 1,1]	0,055	0,9 [0,7; 1,0]	0,179	0,8 [0,7; 0,9]	0,026
PAK1	1,0 [0,8; 1,3]	1,3 [0,7; 1,9]	0,292	1,5 [1,2; 2,2]	0,001	1,6 [1,3; 2,1]	0,001

Окончание таблицы
End of the table

Ген Gene	Норма Norm	TDH		ADH		DCIS	
	n = 25	n = 40		n = 20		n = 22	
	Me [1Q; 3Q]	Me [1Q; 3Q]	p	Me [1Q; 3Q]	p	Me [1Q; 3Q]	p
MMP11	1,0 [0,3; 1,6]	2,4 [1,1; 4,0]	0,002	2,3 [1,2; 4,3]	0,002	4,1 [2,1; 7,8]	<0,001
Супрессоры опухолей Tumor suppressors							
PTEN	1,0 [0,5; 1,6]	0,5 [0,4; 0,6]	0,004	0,7 [0,5; 0,9]	0,107	0,6 [0,5; 0,7]	0,058
SFRP1	1,0 [0,6; 1,3]	0,8 [0,6; 1,7]	0,831	0,8 [0,5; 1,0]	0,084	0,3 [0,2; 0,5]	<0,001
Апоптоз Apoptosis							
BCL2	1,0 [0,5; 1,5]	1,0 [0,7; 1,5]	0,704	1,0 [0,7; 1,5]	0,723	0,8 [0,6; 0,9]	0,248
BAG1	1,0 [0,8; 1,1]	0,9 [0,6; 1,4]	0,664	1,1 [0,8; 1,3]	0,528	1,0 [0,7; 1,5]	0,765
Факторы транскрипции Transcription factors							
GATA3	1,0 [0,7; 1,3]	1,4 [0,9; 2,5]	0,025	2,7 [1,3; 3,8]	0,001	2,4 [1,5; 3,9]	<0,001
FOXA1	1,0 [0,8; 1,4]	1,4 [1,2; 2,0]	0,005	2,1 [1,3; 3,4]	0,002	2,0 [1,4; 3,6]	<0,001
ZNF703	1,0 [0,6; 1,8]	2,1 [0,9; 3,2]	0,090	2,7 [1,2; 4,3]	0,014	1,8 [0,8; 3,6]	0,067
MYC	1,0 [0,8; 1,1]	0,5 [0,3; 0,8]	0,001	0,6 [0,4; 0,8]	0,006	0,5 [0,3; 0,7]	<0,001
Репликация и репарация ДНК DNA replication and repair							
TYMS	1,0 [0,8; 2,1]	1,2 [0,9; 1,7]	0,664	1,6 [1,3; 2,2]	0,039	1,7 [1,4; 2,4]	0,034
EXO1	1,0 [0,3; 1,6]	0,4 [0,3; 1,2]	0,338	2,0 [0,4; 8,5]	0,032	9,7 [5,0; 15,7]	<0,001
Дифференцировка клеток Cell differentiation							
SCGB2A2	1,0 [0,7; 2,3]	1,9 [0,8; 4,4]	0,160	1,1 [0,5; 2,7]	0,991	0,9 [0,4; 4,6]	0,932
KRT5	1,0 [0,7; 1,3]	1,2 [1,0; 2,1]	0,069	1,1 [0,6; 1,7]	0,714	0,6 [0,4; 1,0]	0,018
MIA	1,0 [0,8; 1,6]	1,9 [0,9; 3,7]	0,023	1,7 [1,0; 2,3]	0,097	1,2 [0,7; 2,0]	0,717
Иммунитет, воспаление Immunity, inflammation							
CD274/PD-L1	1,0 [0,7; 1,9]	1,4 [0,7; 2,0]	0,415	2,1 [1,3; 3,3]	0,008	2,1 [1,6; 2,7]	0,003
TRAC	1,0 [0,7; 1,3]	0,8 [0,4; 1,1]	0,092	0,8 [0,6; 1,1]	0,238	1,1 [0,7; 1,5]	0,514
CD68	1,0 [0,8; 1,3]	1,4 [0,9; 1,9]	0,043	1,7 [1,3; 2,3]	0,001	1,5 [1,3; 2,1]	<0,001
Другое Other							
NAT1	1,0 [0,3; 1,4]	2,7 [1,4; 5,3]	<0,001	10,4 [7,1; 14,4]	<0,001	8,6 [5,3; 12,4]	<0,001
UBE2T	1,0 [0,7; 1,7]	1,0 [0,4; 1,8]	0,591	1,6 [0,9; 2,4]	0,114	2,0 [1,3; 2,5]	0,005

Примечание. TDH – протоковая гиперплазия без атипии; ADH – атипичная протоковая гиперплазия; DCIS – протоковая карцинома in situ.

Note. TDH – typical ductal hyperplasia; ADH – atypical ductal hyperplasia; DCIS – ductal carcinoma in situ.



Изменение экспрессии мРНК генов, достигших уровня статистической значимости, в группах ADH и DCIS одновременно. TDH — протоковая гиперплазия без атипии; ADH — атипичная протоковая гиперплазия; DCIS — протоковая карцинома *in situ*. *Статистически значимые различия в группах TDH, ADH, DCIS по сравнению с нормой. **Статистически значимые различия в группах ADH, DCIS по сравнению с нормой

Changes in the expression of mRNA of genes that reached the level of statistical significance in the ADH and DCIS groups simultaneously. TDH — typical ductal hyperplasia; ADH — atypical ductal hyperplasia; DCIS — ductal carcinoma *in situ*. *Statistically significant differences in the TDH, ADH, DCIS groups compared to the norm. **Statistically significant differences in the ADH, DCIS groups compared to the norm

И только в 1 (2,5 %) образце из группы TDH ($n = 40$) экспрессионный профиль был подобен таковому люминального А подтипа РМЖ.

Обсуждение

В нашей работе основной акцент был сделан на ADH. Исследований молекулярно-генетических особенностей ADH не так много, но и они имеют ряд ограничений, поскольку большинство из них были выполнены на небольшом количестве образцов с использованием метода сравнительной геномной гибридизации, метода оценки потери гетерозиготности по микросателлитам и метода флуоресцентной гибридизации *in situ*. Зачастую разделение ADH и ALH не проводилось. В обзорной публикации D.N. Danforth

очень хорошо представлены результаты этих исследований, содержащих информацию о выявленных числовых и структурных хромосомных изменениях, о метилировании ДНК и нарушениях экспрессии генов при ADH и ALH. Основной вывод, который делает автор, состоит в том, что хромосомные изменения, наблюдаемые при атипичной гиперплазии, аналогичны присутствующим при РМЖ и согласуются с предположением, что ADH является предопухолевым поражением и частью непрерывного процесса патологических изменений на пути к РМЖ [10].

Все хромосомные изменения могут быть отнесены к разным по времени событиям в ряду неопластической трансформации. Исследуя 15 генов опухолевых супрессоров (*TP53*, *RB1*, *BRCA1* и др.), Р. О'Connell

и соавт. установили потерю гетерозиготности хотя бы в 1 из локусов в 42 % случаев ADH, предполагая, что инактивация этих опухолевых генов-супрессоров может быть ранним неопластическим событием, связанным с последующим развитием инвазивной протоковой карциномы (invasive ductal carcinoma, IDC) [11].

Сравнивая хромосомные перестройки в образцах ADH, DCIS и IDH, другие исследователи нашли как похожие генетические изменения (и отнесли их к ранним), так и уникальные для каждого поражения (и отнесли их к поздним). К «горячим точкам» в раннем развитии РМЖ они отнесли потерю фрагментов длинного плеча 16-й хромосомы (16q) и короткого плеча 17-й хромосомы (17p) [12], амплификацию фрагмента длинного плеча 17-й хромосомы (17q) [13], амплификацию фрагмента длинного плеча 1-й хромосомы 1q [14]. Напротив, амплификация фрагмента короткого плеча 19-й хромосомы (19p) и потери фрагментов короткого плеча 2-й хромосомы (2p), 11-й хромосомы (11p), а также фрагментов длинного плеча 6-й хромосомы (6q), 12-й хромосомы (12q), 22-й хромосомы (22q) и X-хромосомы (Xq) присутствуют только при DCIS и IDC. Эти изменения позволяют предположить, что данные хромосомные перестройки могут быть более поздними событиями в прогрессировании РМЖ [13].

Следствием этих хромосомных перестроек является изменение экспрессии генов. Результатом амплификации становится сверхэкспрессия генов, например гена *ERBB2/HER2neu* (локация 17q12); результатом потери — уменьшение или отсутствие экспрессии, например гена *TP53* (локация 17p13.1).

Анализируя собственные результаты, прежде всего мы обратили внимание на гормонозависимую активацию пролиферации, а также на сходство транскрипционного профиля генов при ADH с таковым при DCIS и люминальных подтипах инвазивной карциномы молочной железы, экспрессионные профили которых описаны нами ранее [9]. Транскрипционный профиль генов при ADH характеризовался повышением экспрессии мРНК генов рецепторов гормонов (*ESR1*, *AR*, *PRLR*), транскрипционных факторов (*FOXA1*, *GATA3*, *ZNF703*), маркеров пролиферации (*MKI67*, *CCNB1*, *KIF14*, *PTTG1*, *TMEM45B*, *TPX2*, *ANLN*), репликации ДНК (*TYMS*, *EXO1*), адгезии, миграции и инвазии клеток (*PAK1*, *MMP11*).

Полученные нами результаты согласуются с данными целого ряда публикаций. В работе A.D. Sahar и соавт. на основе анализа молекулярного ландшафта ADH также прослежена связь ADH с DCIS и инвазивной карциномой [15].

K.J. Gregory и соавт. в парных сравнениях экспрессии в тканях нормальной молочной железы и атипичной гиперплазии обнаружили 1039 дифференциально экспрессируемых генов. Они наблюдали повышение экспрессии мРНК генов, включенных в нашу панель:

генов рецепторов эстрогенов *ESR1*, андрогенов *AR* и пролактина *PRLR*, рецептора эпидермального фактора роста *ERBB2*, транскрипционных факторов *FOXA1*, *GATA3*, *ZNF703*, снижение экспрессии мРНК генов цитокератина *KRT5* и супрессора опухолей *SFRP1* [16]. В нашем исследовании также получены данные о статистически значимом повышении уровня экспрессии мРНК генов *ESR1*, *AR*, *PRLR*, *FOXA1*, *GATA3*, *ZNF703* при ADH, а снижение экспрессии мРНК генов *KRT5* и *SFRP1* достигло уровня статистической значимости только при DCIS. Для ADH отмечена только тенденция к снижению экспрессии мРНК гена *SFRP1* ($p = 0,084$).

На основании полученных различий K.J. Gregory и соавт. пришли к выводу о том, что с развитием ADH связаны скоординированные изменения в передаче сигналов через рецепторы эстрогенов, рецепторы эпидермального фактора роста и рецепторы андрогенов, а также что в процессе неопластической трансформации могут быть задействованы сигнальные пути, регулируемые секретиремым протеином *SFRP1*. Члены этого семейства действуют как растворимые модуляторы передачи сигналов через Wnt, а эпигенетическое молчание генов *SFRP* приводит к нарушению регуляции активации Wnt-пути. Нокдаун гена *SFRP1* в клеточной линии нормального эпителия молочной железы 76N-Tert привел к аналогичным, наблюдаемым при атипичной гиперплазии, изменениям экспрессии по меньшей мере 13 генов, включая повышение экспрессии мРНК гена *FOXA1* [16].

В более ранней публикации A.L. Brunner и соавт. в поиске «ключевых драйверов» прогрессирования ADH до РМЖ сравнили и охарактеризовали транскрипционные различия в нормальных тканях, тканях ADH и опухолей (DCIS/IDC) молочной железы у 16 пациентов [17]. Как и в нашем исследовании, они обнаружили проонкогенную сигнатуру экспрессии генов при ранней неоплазии, включая повышенную экспрессию *ERBB2*, *FOXA1* и *GATA3*. При этом сверхэкспрессию мРНК *ERBB2* они не связали с обязательной амплификацией этого гена и предположили, что *ERBB2* может играть роль на ранних стадиях развития РМЖ независимо от амплификации гена.

Один из механизмов неопластической трансформации может осуществляться через пролактин (PRL), рецепторы пролактина и p21-активированную киназу *PAK1*. Повышенная экспрессия мРНК генов *PRLR* и *PAK1* выявлена нами при ADH. Полагают, что PRL способствует как дифференцировке молочных желез, так и онкогенезу [18]. Несмотря на усилия по обнаружению клеточных путей, регулирующих метастазирование РМЖ, мало что известно о том, как PRL взаимодействует с внеклеточной средой и белками цитоскелета и регулирует подвижность опухолевых клеток. В работе A. Hammer и M. Diakonova *PAK1* представлена как новая

мишень для PRL-активированной янус-киназы 2 (JAK2) [19]. JAK2-зависимое фосфорилирование тирозина PAK1 играет критическую роль в регуляции активности PAK1. Тирозинфосфорилированная PAK1 обеспечивает обретение клетками PRL-зависимой подвижности с помощью образования комплексов паксиллин/GIT1/ β PIX/pTyr-PAK1, способствующих адгезии, и фосфорилированию актин-связывающего белка филамин А. Повышенная адгезия обеспечивает миграцию клеток, а фосфорилированный филамин А стимулирует киназную активность PAK1 и увеличивает актин-регулирующую активность, способствуя подвижности клеток. Помимо этого тирозинфосфорилированная PAK1 стимулирует инвазию опухолевых клеток посредством транскрипции и секреции MMP-1 и MMP-3 MAPK-зависимым образом. Таким образом, сложное взаимодействие между PRL и клеточным микроокружением может предполагать ключевую роль сигнальных путей PRL/PAK1 как в неоплазии, так и в более позднем метастазировании PMЖ [19]. Статистически значимое повышение экспрессии мРНК маркеров инвазии *PAK1* при АДН и *MMP11* при ТДН и АДН не было прогнозируемым, исходя из ожидания, что миграция и метастазирование должны быть более поздними событиями в ряду опухолевой трансформации. Возможно, изменения адгезивных и миграционных свойств клеток при гиперплазиях способствуют формированию новых типов клеточных образований с другими «правилами выживания» и взаимодействиями с микроокружением.

Еще один из механизмов неопластической трансформации может осуществляться через рецепторы фактора роста фибробластов FGFR4, повышенная экспрессия которых отмечена нами как при АДН и DCIS, так и при ТДН. Аберрантная активация FGFR4 может быть следствием генетических изменений. При исследовании 4853 опухолей Т. Helsten и соавт. обнаружили абберации FGFR в 7,1 % случаев [20]. Полагают, что способность EGFR4 переключать специфичность связывания лиганда посредством альтернативного сплайсинга петли III в структуре рецептора облегчает эпителиально-мезенхимальный переход и ассоциирована с прогрессированием и инвазией опухоли. Взаимодействие FGFR4 с лигандом приводит к STAT1/3-зависимой передаче сигналов, а также к активации

нескольких сигнальных путей, включая RAS-RAF-MAPK-, PI3K-AKT-, Wnt/GSK-3 β / β -катенин-, MST1/2-каскады, что приводит к росту опухоли и уходу от апоптоза [21].

Особого внимания в нашем исследовании заслуживал тот факт, что по меньшей мере 45 % образцов с АДН имели выраженную проонкогенную сигнатуру и классифицировались как молекулярные подтипы инвазивного PMЖ, т.е. фактически имели онкогенные сигнатуры экспрессии генов, характерные для люминального А (30 %), люминального В ERBB2-отрицательного (10 %), а также люминального В ERBB2-положительного (1 (5 %) случаев) подтипов. Такая гетерогенность образцов АДН позволяет предположить, что уже на этапе атипичной гиперплазии может быть задана некоторая детерминированность патологической ткани к прогрессированию в направлении определенного подтипа PMЖ. В образце АДН, похожем по профилю экспрессии на люминальный В ERBB2-положительный подтип PMЖ, экспрессия мРНК обоих генов *GRB7* и *ERBB2* была в 12–14 раз выше среднестатистического показателя в нормальной ткани, что скорее свидетельствовало об амплификации обоих генов вследствие их близкого расположения в локусе 12 длинного плеча 17-й хромосомы (17q12). А в образцах DCIS подобные изменения мы наблюдали в 4 случаях.

Выводы

Транскрипционная сигнатура при АДН имела сходство с таковой DCIS и характеризовалась повышением пролиферативной (*MKI67*, *CCNB1*, *KIF14*, *PTTG1*, *TMEM45B*, *TPX2*, *ANLN*) и транскрипционной (*GATA3*, *FOXA1*, *ZNF703*) активности, гормональной рецепции (*ESR1*, *AR*, *PRLR*), рецепции фактора роста (*FGFR4*), маркеров репликации ДНК (*TYMS*, *EXO1*) инвазии (*PAK1*, *MMP11*) и иммунокомпетентных клеток (*CD274*, *CD68*). В 45 % случаев образцы с АДН имели онкогенные сигнатуры, похожие на таковые люминального А (30 %), люминального В ERBB2-отрицательного (10 %), люминального В ERBB2-положительного подтипов (5 %) PMЖ. Экспрессия мРНК генов в группе ТДН имела сходство с таковыми при АДН, но слабо выраженные тенденции, с изменением в уровне экспрессии меньшего числа генов, оставаясь в пределах непроонкогенных профилей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Simpsons J. WHO Classification of Tumors of the Breast. Lyon: IARC Press 2012. Pp. 88, 89.
2. Rubin E., Visscher D.W., Alexander R.W. et al. Proliferative disease and atypia in biopsies performed for nonpalpable lesions detected mammographically. *Cancer* 1988;61:2077–82.
3. Liberman L., Cohen M.A., Dershaw D.D. et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic core biopsy of breast lesions: an indication for surgical biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:1111–3.
4. Ioffe O.B., Berg W.A., Silverberg S.G., Kumar D. Mammographic-histopathologic correlation of large-core needle biopsies of the breast. *Mod Pathol* 1998;11:721–7.
5. Friedenreich C., Bryant H., Alexander F. et al. Risk factors for benign proliferative breast disease. *Int J Epidemiol* 2000;29:637–44. DOI: 10.1093/ije/29.4.637
6. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149:569–75. DOI: 10.1007/s10549-014-3254-6
7. Salamat F., Niakan B., Keshtkar A. et al. Subtypes of benign breast disease as a risk factor of breast cancer: A systematic review and meta analyses. *Iran J Med Sci* 2018;43(4):355–64.
8. Myers D.J., Walls A.L. Atypical Breast Hyperplasia. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
9. Бурменская О.В., Трофимов Д.Ю., Кометова В.В. и др. Разработка и опыт использования транскрипционной сигнатуры генов в диагностике молекулярных подтипов рака молочной железы. *Акушерство и гинекология* 2020;(2):132–40. DOI: 10.18565/aig.2020.2.132-140
Burmenskaya O.V., Trofimov D.Yu., Kometova V.V. et al. Development and experience of using a transcriptional gene signature in the diagnosis of molecular subtypes of breast cancer. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2020;(2):132–40. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.2.132-140
10. Danforth D.N. Molecular profile of atypical hyperplasia of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167(1):9–29. DOI: 10.1007/s10549-017-4488-x
11. O'Connell P., Pekkel V., Allred D.C. et al. Analysis of loss of heterozygosity in 399 premalignant breast lesions at 15 genetic loci. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(9):697–703.
12. Lakhani S., Collins N., Stratton M., Sloane J. Atypical ductal hyperplasia of the breast: clonal proliferation with loss of heterozygosity on chromosomes 16q and 17p. *J Clin Pathol* 1995;48(7):611–5.
13. Gao Y., Niu Y., Wang X. et al. Genetic changes at specific stages of breast cancer progression detected by comparative genomic hybridization. *J Mol Med* 2009;87(2):145–52. DOI: 10.1007/s00109-008-0408-1
14. Larson P.S., de las Morenas A., Cerda S.R. et al. Quantitative analysis of allele imbalance supports atypical ductal hyperplasia lesions as direct breast cancer precursors. *J Pathol* 2006;209(3):307–16. DOI: 10.1002/path.1973
15. Sahar A.D., Wesam M.I., Mohamed S.A. et al. Possible prognostic role of HER2/neu in ductal carcinoma *in situ* and atypical ductal proliferative lesions of the breast. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(8):3733–6.
16. Gregory K.J., Roberts A.L., Conlon E.M. et al. Gene expression signature of atypical breast hyperplasia and regulation by SFRP1. *Breast Cancer Res* 2019;21(1):76. DOI: 10.1186/s13058-019-1157-5
17. Brunner A.L., Li J., Guo X., Sweeney R.T. et al. A shared transcriptional program in early breast neoplasias despite genetic and clinical distinctions. *Genome Biol* 2014;15(5):1–16. DOI: 10.1186/gb-2014-15-5-r71
18. Clevenger C.V., Rui H. Breast cancer and prolactin — new mechanisms and models. *Endocrinology* 2022;163(10):bqac122. DOI: 10.1210/endocr/bqac122
19. Hammer A., Diakonova M. Tyrosyl phosphorylated serine-threonine kinase PAK1 is a novel regulator of prolactin-dependent breast cancer cell motility and invasion. *Adv Exp Med Biol* 2015;846:97–137. DOI: 10.1007/978-3-319-12114-7_5
20. Helsten T., Elkin S., Arthur E. et al. The FGFR landscape in cancer: Analysis of 4,853 tumors by next-generation sequencing. *Clin Cancer Res* 2016;22:259–67. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3212
21. Wesche J., Haglund K., Haugsten E.M. Fibroblast growth factors and their receptors in cancer. *Biochem J* 2011;437:199–213. DOI: 10.1042/BJ20101603

Вклад авторов

Л.А. Ашрафян, Г.Т. Сухих: концепция и дизайн исследования;
В.В. Родионов: обеспечение клинической части исследования, редактирование статьи;
Д.Ю. Трофимов: организация и проведение ПЦР-исследования;
В.В. Кометова: обработка и подбор материала;
О.В. Бурменская: анализ полученных данных, написание статьи;
А.А. Сметник: написание статьи.

Authors' contributions

L.A. Ashrafyan, G.T. Sukhikh: concept and design of the study;
V.V. Rodionov: providing the clinical part of the study, editing the article;
D.Yu. Trofimov: organization and conducting of PCR study;
V.V. Kometova: processing and selection of material;
O.V. Burmenskaya: analysis of the data obtained, writing the article;
A.A. Smetnik: writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Родионов / V.V. Rodionov: <https://doi.org/0000-0003-0096-7126>
О.В. Бурменская / O.V. Burmenskaya: <https://doi.org/0000-0003-2842-3980>
В.В. Кометова / V.V. Kometova: <https://doi.org/0000-0001-9666-6875>
А.А. Сметник / A.A. Smetnik: <https://doi.org/0000-0002-0627-3902>
Д.Ю. Трофимов / D.Yu. Trofimov: <https://doi.org/0000-0002-1569-8486>
Л.А. Ашрафян / L.A. Ashrafyan: <https://doi.org/0000-0001-6396-4948>
Г.Т. Сухих / G.T. Sukhikh: <https://doi.org/0000-0002-7712-1260>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке научных исследований в рамках государственного задания «Оценка индивидуального риска рака молочной железы у женщин с доброкачественными заболеваниями (фиброзно-кистозной болезнью) молочных желез» (номер государственного учета НИОКТР 121040600432-9).

Funding. The work was performed with partial financial support for scientific research within the framework of the state task "Assessing the individual risk of breast cancer in women with benign diseases (fibrocystic disease) of the mammary glands" (state registration number NIOKTR 121040600432-9).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 5 от 27.05.2021). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics.

The study protocol was approved by the bio-medical ethics committee of the V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 5 of May 27, 2021). All patients signed informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-36-42>



Оценка клинической и рентгенологической эффективности нового консервативного метода лечения фиброзно-кистозной болезни

Р.М. Шабает¹, И.В. Колядина^{2,3}, Д.А. Благовестнов⁴, П.М. Староконь¹

¹Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 107392 Москва, ул. Малая Черкизовская, 7;

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

⁴кафедра неотложной и общей хирургии им. проф. А.С. Ермолова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 107045 Москва, Большая Сухаревская площадь, 3, стр. 4

Контакты: Рамис Маратович Шабает kampramis@mail.ru

Введение. Наличие длительно протекающих дисгормональных заболеваний молочных желез у женщин является фактором риска развития рака молочной железы, особенно при наличии атипии. Клинические проявления фиброзно-кистозной болезни (ФКБ), или мастопатии, при высокой интенсивности боли вызывают психоэмоциональный дискомфорт и снижают качество жизни женщин. Поиск эффективных режимов лечения мастопатии с антипролиферативным эффектом в молочных железах является весьма актуальным.

Цель исследования – оценка клинической и рентгенологической эффективности нового режима консервативной терапии ФКБ – перорального приема препарата «Масло примулы вечерней» в течение 6 мес у женщин с симптомным течением ФКБ.

Материалы и методы. В рандомизированное слепое плацебоконтролируемое исследование включено 144 пациентки с клиническими проявлениями ФКБ (боль и напряжение в молочных железах). Пациентки были рандомизированы случайным образом в 2 группы: I группа женщин получала терапию препаратом «Масло примулы вечерней», II группа – плацебо (аскорбиновую кислоту) в течение 6 мес. Оценена динамика рентгенологической картины (при маммографии и ультразвуковом исследовании) в молочных железах до и после лечения, а также интенсивность болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале.

Результаты. На фоне активной терапии в течение 6 мес у женщин I группы отмечена положительная динамика, которая позволила понизить категорию BI-RADS по выявленным изменениям в молочных железах на класс ниже, причем при всех видах ФКБ (диффузной мастопатии, узловой и смешанной формах). В группе плацебо обследование через 6 мес не показало существенных изменений в молочных железах у женщин с диффузной мастопатией, вследствие чего категория BI-RADS осталась прежней, а у части пациенток с узловой и смешанной формами ФКБ спустя 6 мес на фоне приема плацебо отмечена отрицательная динамика (по данным маммографии и ультразвукового исследования увеличение категории BI-RADS на 1 уровень, с BI-RADS II до BI-RADS III), $p < 0,01$. При оценке клинических проявлений в I группе (активного лечения) отмечена положительная динамика в виде уменьшения болевых ощущений в молочных железах с 7,2 до 1,8 балла по визуально-аналоговой шкале; в противоположность этому во II группе (плацебо) после 6 мес отмечено сохранение болей и напряженности в молочных железах с сохранением уровня интенсивности болей по визуально-аналоговой шкале: 7,3 балла (до исследования) и 7,1 балла (после исследования), что в 55,6 % случаев отразилось на ухудшении психоэмоционального состояния женщин.

Выводы. Разработанный нами новый режим лечения ФКБ у пациенток с клиническими и рентгенологическими проявлениями в молочных железах продемонстрировал высокую эффективность и может быть успешно использован в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: мастопатия, масталгия, доброкачественная дисплазия молочной железы, фиброзно-кистозная болезнь, визуально-аналоговая шкала оценки боли, препарат «Масло примулы вечерней», BI-RADS, консервативное лечение фиброзно-кистозной мастопатии

Для цитирования: Шабает Р.М., Колядина И.В., Благовестнов Д.А., Староконь П.М. Оценка клинической и рентгенологической эффективности нового консервативного метода лечения фиброзно-кистозной болезни. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):36–42. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-36-42>

Clinical and radiological efficacy of a new conservative treatment for fibrocystic disease

R.M. Shabaev¹, I.V. Kolyadina^{2, 3}, D.A. Blagovestnov⁴, P.M. Starokon¹

¹Branch of S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 7 Malaya Cherkizovskaya St., Moscow 107392, Russia;

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

³V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

⁴Department of Emergency and General Surgery named after prof. A.S. Ermolov, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 4, 3 Bolshaya Sukharevskaya Ploshchad, Moscow 107045, Russia

Contacts: Ramis Maratovich Shabaev kampramis@mail.ru

Background. Long-lasting dyshormonal breast diseases in women represent a risk factor for breast cancer, especially in patients with atypia. Clinical manifestations of fibrocystic breast disease (FBD) and mastopathy, including high-intensity pain cause psychoemotional discomfort and reduce the quality of life of women. The search for effective management strategies for mastopathy with an antiproliferative effect is highly relevant.

Aim. To assess clinical and radiological efficacy of a new conservative treatment for FBD, "Evening primrose oil" administered orally for 6 months in women with symptomatic FBD.

Materials and methods. This randomized, blind, placebo-controlled trial included 144 patients with clinical FBD manifestations (pain and tension in the breast). Patients were randomly assigned to one of the two treatment groups. Women in group I received "Evening primrose oil", whereas women in group II received placebo (ascorbic acid) for 6 months. We measured the dynamics of radiological findings (at mammography and ultrasound examination) in the breast before and after treatment, as well as pain intensity using the visual-analog scale.

Results. Patients in group I with all types of FBD (diffuse mastopathy, nodular, and mixed forms) demonstrated positive dynamics and BI-RADS category downgrading within 6 months. In the placebo group, the examination after 6 months demonstrated no significant changes in the breast and no BI-RADS category downgrading among women with diffuse mastopathy. Some patients with nodular and mixed FBD receiving placebo had negative dynamics after 6 months (as demonstrated by mammography and ultrasound examination; BI-RADS category upgraded from II to III, $p < 0.01$). Patients receiving "Evening primrose oil" also showed positive dynamics in their clinical manifestations, including decreased breast pain (from 7.8 to 1.8 on the visual analog scale). By contrast, patients receiving placebo had no changes in their breast pain intensity after 6 months (from 7.3 to 7.1 on the visual analog scale), which resulted in poorer psychoemotional state in 55.6 % of women.

Conclusion. Our new treatment strategy for FBD patients with clinical and radiological manifestations in the breast demonstrated high efficiency and can be implemented into routine clinical practice.

Keywords: mastopathy, mastalgia, benign breast dysplasia, fibrocystic breast disease, visual analog scale for pain, Evening primrose oil, conservative treatment of fibrocystic mastopathy

For citation: Shabaev R.M., Kolyadina I.V., Blagovestnov D.A., Starokon P.M. Clinical and radiological efficacy of a new conservative treatment for fibrocystic disease. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2023;19(4):36–42. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-36-42>

Введение

Клиническая проблема доброкачественных дисплазий молочной железы сформировалась как научное направление уже несколько десятилетий назад [1–3]. Появление современных высокоинформативных, а главное, доступных диагностических технологий создает условия для обнаружения патологических новообразований в молочной железе на доклинической стадии, что позволяет провести пациенткам высокоэффективное и экономически рентабельное лечение [4–6]. Помимо выявления микрокарцином молочной железы, маммографический скрининг способствует накоплению пула женщин с доброкачественной патологией молочных желез — диффузными и узловыми формами фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) [7, 8].

Наличие дисгормональных заболеваний у женщин является фактором риска развития рака молочной железы: доброкачественные пролиферативные заболевания с атипией или без нее увеличивают риск развития зло-

качественной патологии молочной железы в 5 и 2 раза соответственно [9]. Ввиду высокого риска развития рака молочной железы на фоне пролиферативных форм ФКБ необходима разработка эффективных схем терапии, направленных на подавление пролиферации клеток молочной железы у женщин с клиническими и рентгенологическими проявлениями дисгормональной дисплазии [1–3].

Изучение и внедрение современных консервативных методов лечения доброкачественных заболеваний молочных желез остаются актуальными в мировой практике в целях не только устранения непосредственных симптомов мастопатии, но и профилактики развития рака молочной железы, что и послужило основанием для проведения данного оригинального исследования.

Цель исследования — разработка и оценка эффективности нового способа консервативного лечения мастопатии, направленного на устранение клинических

симптомов у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез.

Материалы и методы

Для лечения фиброзно-кистозной мастопатии с клиническими проявлениями в виде боли и напряжения в молочных железах предложен новый оригинальный метод лечения — пероральный прием препарата «Масло примулы вечерней» по 500 мг 4 раза в день в течение не менее 6 мес.

Препарат «Масло примулы вечерней» (Evening Primrose Oil) как источник полиненасыщенных жирных кислот, в том числе гамма-линоленовой кислоты, и витамина Е уже давно известен для лечения циклической масталгии у женщин. При этом его эффективность в отношении клинических симптомов и динамики рентгенологических изменений в молочных железах при ФКБ остается недостаточно изученной [10].

В целях оценки эффективности нового способа лечения мастопатии в ЛПУ г. Голицыно в период 2022–2023 гг. нами проведено слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 144 женщин, имевших клинические проявления масталгии (боль и напряженность в молочных железах). В исследование вошли пациентки репродуктивного возраста с узловыми и диффузными формами ФКБ, включая узловой фиброз, диффузную мастопатию с преобладанием железистого, кистозного или фиброзного компонента, а также смешанную форму диффузной ФКБ.

Пациентки были поделены случайным образом на 2 группы. В I группу (основная группа активного лечения) вошли 72 (50 %) пациентки, которым назначался перорально на протяжении 6 мес препарат «Масло примулы вечерней» по 500 мг 4 раза в день после еды с интервалом между приемами 6 ч. Во II группу (контрольная группа, группа плацебо) вошли 72 (50 %) женщины, которым назначался по аналогичной схеме приема препарат-плацебо, а именно аскорбиновая кислота 25 мг 4 раза в день. Все пациентки принимали только эти препараты, иное консервативное лечение не назначалось.

Критерии включения в исследование: наличие узловых (узловой фиброз, солитарная киста, склерозирующий аденоз) и диффузных форм ФКБ (с преобладанием железистого, кистозного или фиброзного компонента либо смешанная форма диффузной мастопатии), что при обследовании соответствовало категориям BI-RADS II или III. Следует отметить, что все узловые формы мастопатии были верифицированы перед началом исследования (для верификации применялась тонкоигльная аспирационная биопсия с цитологическим исследованием или core-биопсия с гистологическим исследованием) с целью исключения злокачественной патологии.

Критерии исключения: наличие злокачественных новообразований молочной железы (на момент включения в исследование или в анамнезе), наличие хронических заболеваний в стадии обострения. В исследование не включали пациенток, у которых по данным анамнеза было ранее выполнено радикальное оперативное лечение на органах малого таза или по поводу эндокринной патологии (тиреоидэктомия, адреналэктомия), а также здоровых женщин без признаков ФКБ.

В процессе лечения в группах оценивали степень выраженности болевого синдрома в молочных железах, а также изменение состояния тканей молочной железы с помощью международной системы интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы при маммографии и ультразвуковом исследовании (УЗИ) по классификации BI-RADS [11]. Согласно дизайну исследования каждая женщина была обследована 3 раза: 1-й раз — в день консультации и назначения исследуемого лечения, 2-й раз — через 3 мес, 3-й раз — через 6 мес (24 нед) от начала приема препарата.

Оценку динамики боли в молочных железах в процессе лечения проводили по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), согласно которой интенсивность болевого синдрома оценивалась от 0 до 100 %. Каждой пациентке предлагали отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, соответствующую интенсивности ее боли при мастопатии. Крайняя левая граница линии соответствовала определению «боли нет», крайняя правая — «нестерпимая боль». С помощью линейки измерялось расстояние от «боли нет» до точки, отмеченной пациенткой. Степень интенсивности боли по ВАШ: нет боли — 0; слабая боль — до 40 % (до 4 см); умеренная — 40–70 % (4–7 см); сильная — более 70 % (>7 см), нестерпимая — 100 % (10 см) [12] (рис. 1).

Вне зависимости от причин развития боли оценка по ВАШ >5 баллов ассоциируется со значимым снижением качества жизни пациентов [12]. Именно поэтому поиск эффективных режимов терапии ФКБ с клиническими проявлениями в виде боли и нагрубления молочных желез весьма актуален.

Критериями эффективности изучаемой нами схемы лечения мастопатии являлись уменьшение боли и нагрубления молочных желез, а также положительная рентгенологическая динамика спустя 6 мес после начала исследования. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием

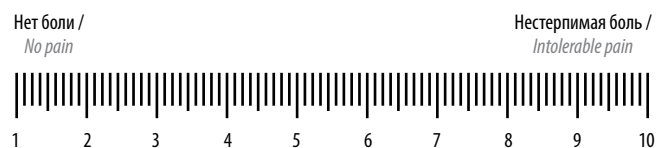


Рис. 1. Визуально-аналоговая шкала для оценки интенсивности боли [11]
Fig. 1. Visual-analog scale to measure pain [11]

международной статистической программы SPSS 20.0, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование включено 144 женщины с фиброзно-кистозной мастопатией; средний возраст пациенток составил $43,4 \pm 2,1$ года. После выполнения УЗИ (всем исследуемым) и маммографии (у женщин в возрасте 39 лет и старше) установлены форма мастопатии и категория BI-RADS согласно выявленным изменениям в молочных железах. Следует отметить, что у 50 (34,7 %) больных была диагностирована диффузная форма мастопатии (с преобладанием железистого, кистозного или фиброзного компонента), у 42 (29,2 %) – узловая, у 52 (36,1 %) – смешанная форма ФКБ.

Распределение категорий BI-RADS в I группе (активного лечения; $n = 72$) было следующим: категория BI-RADS I отсутствовала при всех видах ФКБ; при диффузной мастопатии категории BI-RADS II и III имели место у 10 (13,9 %) и 14 (19,4 %) пациенток, при узловой мастопатии – у 6 (8,3 %) и 14 (19,4 %) женщин соответственно; при смешанной форме мастопатии в 28 (38,9 %) случаях была установлена категория BI-RADS II и не было женщин с категорией BI-RADS III в молочных железах. В группе II (плацебо; $n = 72$) также отсутствовала категория BI-RADS I при всех видах ФКБ; при диффузной мастопатии категории BI-RADS II и III установлены в 10 (13,9 %) и 16 (22,2 %) случаях; при узловой мастопатии – в 16 (22,2 %) и 6 (8,3 %) случаях соответственно; при смешанной форме мастопатии все женщины (24 (33,3 %)) до начала исследования имели категорию BI-RADS II (табл. 1).

У всех женщин I группы (основной) спустя 6 мес от начала лечения препаратом была отмечена положительная динамика (уменьшение клинических проявлений мастопатии), в 58 (80,5 %) случаях – улучшение качества жизни и психоэмоционального состояния. У 46 (63,9 %) женщин наблюдалось купирование болевого синдрома в молочных железах, и лишь у 26 (36,1 %) женщин сохранялись болевые

ощущения слабой интенсивности. В противоположность этому во II группе (плацебо) положительной динамики не отмечено у всех пациенток (100 %), $p < 0,001$.

При оценке динамики при маммографии и УЗИ после 6 мес активного лечения (в группе I) и приема плацебо (в группе II) нами выявлены значимые различия, $p < 0,01$. На фоне активной терапии в течение 6 мес у пациенток I группы отмечена положительная динамика, которая позволила понизить категорию BI-RADS по выявленным изменениям в молочных железах на класс ниже. Так, у женщин с узловой мастопатией в 14 случаях стартовая категория BI-RADS III после лечения была снижена до категории BI-RADS II, а у 6 женщин категория BI-RADS II после лечения была снижена до категории BI-RADS I. У пациенток с диффузной мастопатией спустя 6 мес активной терапии ФКБ также было отмечено улучшение рентгенологической и ультразвуковой картины, в результате чего у 14 женщин категория BI-RADS III была снижена до категории BI-RADS II, а в 10 случаях при стартовой категории BI-RADS II после лечения была установлена категория BI-RADS I. Аналогичный положительный результат имели и пациентки со смешанной формой диффузной мастопатии: спустя 6 мес активного лечения у всех женщин (28 (38,9 %)) с категорией BI-RADS II положительные изменения при маммографии и УЗИ позволили реклассифицировать категорию в BI-RADS I (табл. 2).

Таким образом, после 6 мес активной терапии в I группе категории BI-RADS I и II были зафиксированы у 13,9 и 19,4 % пациенток с диффузной мастопатией и у 8,3 и 19,4 % женщин с узловой формой ФКБ соответственно. Кроме того, у всех женщин со смешанной формой мастопатии (38,9 %) после активного лечения в течение 6 мес отмечено понижение категории BI-RADS до I (см. табл. 2).

Противоположные результаты получены в группе II (плацебо): обследование через 6 мес не показало существенных изменений в молочных железах у женщин с диффузной мастопатией, вследствие чего

Таблица 1. Распределение категорий BI-RADS у женщин с различными формами фиброзно-кистозной болезни до начала терапии в рамках исследования, n (%)

Table 1. Pre-treatment BI-RADS categories in women with different forms of fibrocystic breast disease, n (%)

Группа Group	Вид мастопатии Type of mastopathy								
	Диффузная мастопатия Diffuse mastopathy			Узловая мастопатия Nodular mastopathy			Смешанная форма мастопатии Mixed form of mastopathy		
	BI-RADS I	BI-RADS II	BI-RADS III	BI-RADS I	BI-RADS II	BI-RADS III	BI-RADS I	BI-RADS II	BI-RADS III
I, $n = 72$	0	10 (13,9)	14 (19,4)	0	6 (8,3)	14 (19,4)	0	28 (38,9)	0
II, $n = 72$	0	10 (13,9)	16 (22,2)	0	16 (22,2)	6 (8,3)	0	24 (33,3)	0

Таблица 2. Виды мастопатии и ее классификация по BI-RADS в группе I (основная группа) до и после проведения лечения, n (%)
Table 2. Pre- and post-treatment types of mastopathy and BI-RADS categories in group I (experimental group), n (%)

Период Period	Вид мастопатии Type of mastopathy								
	Диффузная мастопатия Diffuse mastopathy			Узловая мастопатия Nodular mastopathy			Смешанная форма мастопатии Mixed form of mastopathy		
	BI-RADS I	BI-RADS II	BI-RADS III	BI-RADS I	BI-RADS II	BI-RADS III	BI-RADS I	BI-RADS II	BI-RADS III
До лечения Pre-treatment	0	10 (13,9)	14 (19,4)	0	6 (8,3)	14 (19,4)	0	28 (38,9)	0
После лечения Post-treatment	10 (13,9)	14 (19,4)	0	6 (8,3)	14 (19,4)	0	28 (38,9)	0	0

Таблица 3. Виды мастопатии и ее классификация по BI-RADS в группе II до и после проведения лечения, n (%)
Table 3. Pre- and post-treatment types of mastopathy and BI-RADS categories in group II, n (%)

Период Period	Вид мастопатии Type of mastopathy								
	Диффузная мастопатия Diffuse mastopathy			Узловая мастопатия Nodular mastopathy			Смешанная форма мастопатии Mixed form of mastopathy		
	BI-RADS I	BI-RADS II	BI-RADS III	BI-RADS I	BI-RADS II	BI-RADS III	BI-RADS I	BI-RADS II	BI-RADS III
До лечения Pre-treatment	0	10 (13,9)	16 (22,2)	0	16 (22,2)	6 (8,3)	0	24 (33,3)	0
После лечения Post-treatment	0	10 (13,9)	16 (22,2)	0	6 (8,3)	16 (22,2)	0	16 (22,2)	8 (11,1)

категория BI-RADS осталась прежней (II – у 13,9 %; III – у 22,2 % исследуемых). У пациенток с узловыми формами ФКБ спустя 6 мес отмечена отрицательная динамика по данным маммографии и УЗИ в 10 случаях, в результате чего категория BI-RADS II была реклассифицирована до BI-RADS III. Аналогичные данные получены и при смешанной форме диффузной мастопатии: спустя 6 мес приема placebo в 8 случаях отмечена отрицательная динамика и категория BI-RADS II переведена в BI-RADS III (табл. 3).

Таким образом, во II группе после 6 мес исследования категории BI-RADS II и III устанавливались у 13,9 и 22,2 % женщин с диффузной формой мастопатии, у 8,3 и 22,2 % женщин с узловой формой, и в 22,2 и 11,1 % случаев при смешанной форме ФКБ соответственно (см. табл. 3). Понижение категории

BI-RADS до I класса не отмечено ни в одном случае. Различия с группой I высокосignимы, $p < 0,01$.

Следующим этапом исследования была оценка изменений клинической картины по ВАШ; оценивалась динамика болей и напряжения в молочных железах в обеих группах до начала лечения и спустя 6 мес исследования. У пациенток I группы на фоне активного лечения мастопатии были отмечены значимые положительные изменения ($p < 0,01$): до лечения среднее арифметическое значение оценки по ВАШ составляло 7,2 балла (сильная боль в молочных железах – более 70 %), после проведенного лечения – 1,8 балла (слабая боль – до 40 %). Во II группе (placebo) после 6 мес отмечено сохранение болей и напряженности в молочных железах: среднее арифметическое значение оценки по ВАШ составило 7,3 балла (сильная боль – более 70 %) до исследования и 7,1 балла (сильная

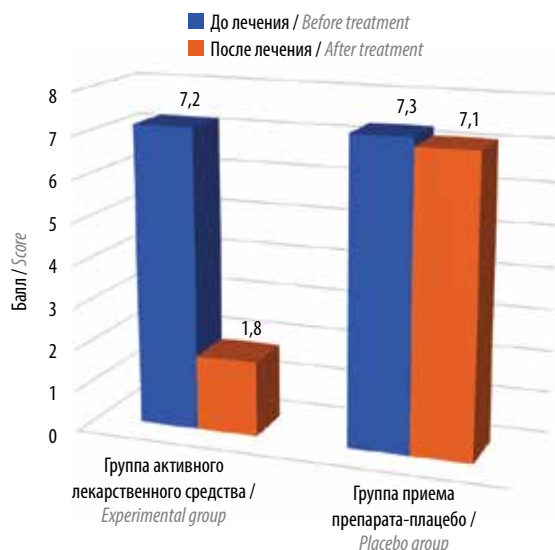


Рис. 2. Оценка по визуально-аналоговой шкале до и после лечения

Fig. 2. Pre- and post-treatment assessment using the visual-analog scale

боль – более 70 %) при контрольной оценке через 6 мес. Более того, 55,6 % женщин из группы плацебо отмечали ухудшение психоэмоционального состояния на фоне сохранения интенсивности болевых ощущений в молочных железах.

Различия между группами высокозначимы, $p < 0,01$ (рис. 2).

Полученные нами результаты оценки динамики интенсивности клинических проявлений ФКБ по ВАШ у пациенток I группы подтверждают эффективность нового изученного нами способа лечения мастопатии. Следует отметить, что в ходе исследования не было выявлено клинически значимых побочных

эффектов, требующих перерыва в терапии или отмены назначенного препарата. Разработанный нами режим лечения (пероральный прием в течение 6 мес препарата «Масло примулы вечерней» по 500 мг 4 раза в день после еды с интервалом 6 ч) оформлен в виде нового метода терапии фиброзно-кистозной мастопатии у взрослых пациенток [13, 14].

Выводы

Результаты нашего исследования подтвердили эффективность изученного нами режима лечения мастопатии на основе приема препарата «Масло примулы вечерней» в течение 6 мес. Проведение данной терапии привело к значимым положительным изменениям в состоянии ткани молочных желез, что выразилось в понижении категорий BI-RADS на 1 уровень как при узловой, так и диффузной форме ФКБ; различия с контрольной группой (плацебо) весьма значимые ($p < 0,01$). Кроме того, прием препарата способствовал значимому сокращению клинических проявлений мастопатии – уменьшению болей и напряженности в молочных железах (с 7,1 до 1,8 балла по шкале интенсивности), что привело к улучшению психоэмоционального состояния женщин. Важно отметить, что терапия препаратом «Масло примулы вечерней» не вызывала развития побочных эффектов, что делает лечение еще и комфортным для больных с доброкачественной дисплазией молочной железы. Разработанный нами новый способ лечения ФКБ может использоваться в монотерапии, а при необходимости – в составе комплексного лечения женщин с клиническими и рентгенологическими проявлениями фиброзно-кистозной мастопатии [13–15].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Леваков С.А., Кавиладзе М.Г., Гелашвили А.З. Эффективность применения препарата Индинол Форто у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез. Фармакология и фармакотерапия 2022;(1):90–9. DOI: 10.46393/27132129_2022_1_90
Levakov S.A., Kaviladze M.G., Gelashvili A.Z. Efficacy of Indinol Forto in patients with dysgymonal breast diseases. Farmakologiya i farmakoterapiya = Pharmacology and Pharmacotherapy 2022;(1):90–9. (In Russ.). DOI: 10.46393/27132129_2022_1_90
2. Кулагина Н.В. Фитотерапия циклической масталгии у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и предменструальным синдромом. Медицинский совет 2019;(6):136–40. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-136-140
Kulagina N.V. Phytotherapy of cyclic mastalgia in patients with diffuse benign breast dysplasia and premenstrual syndrome. Meditsinskii sovet = Medical Council 2019;(6):136–40. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-136-140
3. Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Доброкачественные заболевания молочной железы. Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 272 с.
Kaprin A.D., Rozhkova N.I. Benign breast diseases. Ed. by A.D. Kaprin, N.I. Rozhkova. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 272 p. (In Russ.)
4. Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Комплексная лучевая диагностика раннего рака молочной железы (обзор литературы). Современная онкология 2019;21(3):26–32. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190469
Alieva G.S., Korzhenkova G.P., Kolyadina I.V. Comprehensive radiation diagnosis of early breast cancer (literature review). Sovremennaya onkologiya = Current Oncology 2019;21(3):26–32. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190469
5. Алиева Г.С., Корженкова Г.П., Колядина И.В. Возможности маммографии, УЗИ и МРТ в дифференциальной диагностике микрокарцином различных биологических подтипов инвазивного рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(4):21–34. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-34
Alieva G.S., Korzhenkova G.P., Kolyadina I.V. Utility of mammography, ultrasound, and MRI in the differential diagnosis of microcarcinomas of various biological subtypes in invasive breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors

- of Female Reproductive System 2020;16(4):21–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-34
6. Колядина И.В., Бутримова А.С., Поддубная И.В. и др. Биологические особенности протоковой карциномы *in situ*: клиническая роль и основа для индивидуализации лечения. Современная онкология 2021;23(2):263–8. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200964
Kolyadina I.V., Butrimova A.S., Poddubnaya I.V. et al. Biological characteristics of ductal carcinoma *in situ*: clinical role and basis for tailored therapy. *Sovremennaya onkologiya* = Current Oncology 2021;23(2):263–8. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200964
 7. Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И. и др. Современный взгляд на вопросы дифференциальной ультразвуковой диагностики гиперэхогенных доброкачественных образований молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):40–7. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-40-47
Danzanova T.Yu., Sinyukova G.T., Lepedatu P.I. et al. Current view on differential ultrasound diagnostics of hyperechoic benign breast tumors. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2022;18(1):40–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-40-47
 8. Колядина И.В. По следам SABCs 2022: TOP-16 исследований по раннему раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику. Современная онкология 2023;25(1):35–45. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202053
Kolyadina I.V. SABCs 2022 takeaways: TOP-16 diagnostic methods for early breast cancer that could change our clinical practice. *Sovremennaya onkologiya* = Current Oncology 2023;25(1):35–45. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202053
 9. Dupont W.D., Page D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146–151. DOI: 10.1056/NEJM198501173120303
 10. Maddox P.R., Mansel R.E. Management of breast pain and nodularity. *World J Surg* 1989;13(6):699–705. DOI: 10.1007/BF01658417
 11. Корженкова Г.П. Диагностическое значение категорий BI-RADS в ведении пациенток с доброкачественной патологией молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;(4):10–6. DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-4-10-16
Korzhenkova G.P. Diagnostic value of BI-RADS categories in the management of patients with benign breast tumors. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2016;(4):10–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-4-10-16
 12. Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В., Сидоров А.В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. Злокачественные опухоли 2020;10(3s2-2):148–67. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-49
Kogoniya L.M., Novikov G.A., Orlova R.V., Sidorov A.V. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. *Zlokachestvennye opukholi* = Malignant Tumours 2020;10(3s2-2):148–67. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-49
 13. Шабает П.М., Староконь П.М. Способ лечения мастопатии. Заявка на изобретение в ФИПС № 2023105737/14. Shabaev R.M., Starokon P.M. Treatment method for mastopathy. Application for an invention to the Federal Institute of Industrial Property No. 2023105737/14. (In Russ.)
 14. Шабает П.М., Староконь П.М., Ходырев С.А., Лисянский В.И. Результаты оценки качества жизни пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией молочных желез в отдаленном послеоперационном периоде. Ульяновский медико-биологический журнал 2018;(3):56–62. Доступно по: http://medbio.ulsu.ru/images/numbers/2018/3_2018.pdf.
Shabaev R.M., Starokon P.M., Khodyrev S.A., Lisyanskiy V.I. Assessing the quality of life in patients with fibrocystic breast mastopathy in the late postoperative period. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal* = Ulyanovsk Biomedical Journal 2018;(3):56–62. Available at: http://medbio.ulsu.ru/images/numbers/2018/3_2018.pdf. (In Russ.)
 15. Ходырев С.А., Шабает П.М., Колядина И.В. и др. Гидрокси-этилдиметилдигидропиримидин как препарат выбора для профилактики парапротезных сером в реконструктивной хирургии молочных желез. Современная онкология 2023;25(2):214–20. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202305
Khodyrev S.A., Shabaev R.M., Kolyadina I.V. et al. Hydroxyethyl dimethyldihydropyrimidine as the drug of choice for the prevention of paraprothestic seromas in breast reconstructive surgery. *Sovremennaya onkologiya* = Current Oncology 2023;25(2):214–20. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202305

Вклад авторов

Р.М. Шабает: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание статьи;
И.В. Колядина: анализ полученных данных, научное редактирование статьи, обзор публикаций по теме статьи;
Д.А. Благовестнов, П.М. Староконь: научное редактирование статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

R.M. Shabaev: developing the study design, performing data collection, writing the article;
I.V. Kolyadina: performing data analysis, editing the article, reviewing relevant publications;
D.A. Blagovestnov, P.M. Starokon: editing the article, reviewing relevant publications.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://doi.org/0000-0002-1124-6802>
Д.А. Благовестнов / D.A. Blagovestnov: <https://doi.org/0000-0001-5724-6034>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the bio-medical ethics committee of the V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 21.10.2023. **Принята к публикации:** 20.11.2023.
Article submitted: 21.10.2023. **Accepted for publication:** 20.11.2023.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-43-53>

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

Д. Ш. Джабраилова¹, А. Д. Зикийраходжаев^{1–3}, Ф. Н. Усов¹, Д. В. Багдасарова¹, И. С. Дуадзе^{1, 2}, А. Д. Каприн^{1, 3}

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

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

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

Контакты: Джамила Шринбековна Джабраилова jamijabrailova17@gmail.com

Введение. Развитие направления одномоментной реконструкции молочной железы после подкожной и кожносохраняющей мастэктомии с использованием силиконовых эндопротезов сопряжено с высоким риском развития послеоперационных осложнений. В связи с этим актуальным остается вопрос дополнительного укрытия эндопротеза. Одним из наиболее эффективных методов является использование синтетических и биологических имплантатов.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения аллоимплантата на основе твердой мозговой оболочки (ТМО) при реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. В исследовании проанализированы данные 164 больных, которым выполнена подкожная или кожносохраняющая мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом и дополнительным укрытием аллогенным имплантатом на основе ТМО (основная группа, $n = 83$) или синтетическим сетчатым имплантатом (контрольная группа, $n = 81$) в период с 2017 по 2022 г. Средний возраст пациенток на момент операции составил $41,4 \pm 7,2$ года (в 1-й группе — $41,2 \pm 7,1$; во 2-й группе — $41,6 \pm 7,2$), средняя длительность наблюдения — $38,0 \pm 21,4$ мес (максимальный срок наблюдения — 80 мес, минимальный — 12 мес).

Результаты. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости составил 100 %. Выживаемость без прогрессирования в течение 3 лет — 97,4 % (95 % доверительный интервал 92,6–100). Статистически значимых различий во времени до прогрессирования в сравнении с контрольной группой не выявлено ($p = 0,573$). При оценке эстетического результата, по данным анализа хирургического опросника, получены отличные показатели по косметическим и психоэмоциональным критериям. При сравнительном анализе получены сопоставимые косметические результаты ($p > 0,05$), однако удовлетворенность больных по критерию психоэмоционального состояния была статистически значимо выше в основной группе исследования ($p < 0,05$). В основной группе осложнения возникли в 18 (21,7 %) случаях, в контрольной — в 31 (38,3 %) случае, преимущественно за счет развития капсульной контрактуры ($p < 0,05$). Дополнительно рассчитанный показатель IRR (incidence rate ratio) указывает на то, что полученная разница обусловлена различными сроками наблюдения. Частота развития клинически значимой капсульной контрактуры составила 9 (10,8 %) случаев в основной группе. В группе больных после лучевой терапии капсульная контрактура встречалась чаще в сравнении с больными без лучевой терапии (15,8 и 0 % соответственно) ($p < 0,05$).

Выводы. Выполнение подкожной или кожносохраняющей мастэктомии с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом и аллоимплантатом на основе ТМО является безопасным и эффективным методом хирургического лечения у больных раком молочной железы. По результатам анализа международного опросника Breast-Q и хирургического опросника все пациентки после одномоментной реконструкции молочной железы с использованием аллоимплантата на основе ТМО сохранили высокое качество жизни.

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

Для цитирования: Джабраилова Д. Ш., Зикийраходжаев А. Д., Усов Ф. Н. и др. Результаты применения аллоимплантата на основе твердой мозговой оболочки при реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):43–53. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-43-53>

Autologous dura mater grafts in reconstructive surgeries for breast cancer: surgical and aesthetic outcomes

D.Sh. Dzhabrailova¹, A.D. Zikiryakhodzhaev¹⁻³, F.N. Usov¹, D.V. Bagdasarova¹, I.S. Duadze^{1, 2}, A.D. Kaprin^{1, 3}

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

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

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

Contacts: Dzhamilya Shrinbekovna Dzhabrailova jamijabrailova17@gmail.com

Background. Simultaneous breast reconstruction after subcutaneous or skin-sparing mastectomy using silicone implants is associated with a high risk of postoperative complications. Therefore, the issue of additional shell cover for breast implants is highly relevant. Synthetic and biological implants are believed to be the most effective.

Aim. To assess the efficacy and safety of autologous dura mater grafts in reconstructive surgeries for breast cancer patients.

Materials and methods. This study included 164 patients who had undergone subcutaneous or skin-sparing mastectomy with simultaneous breast reconstruction using implants and additional shell cover with either autologous dura mater grafts (experimental group, $n = 83$) or synthetic mesh implants (control group, $n = 81$) between 2017 and 2022. The mean patients' age was 41.4 ± 7.2 years (41.2 ± 7.1 years in the experimental group and 41.6 ± 7.2 years in the control group). The mean follow-up time was 38.0 ± 21.4 months (min: 12 months; max: 80 months).

Results. The 3-year relapse-free survival rate was 100 %. The 3-year progression-free survival was 97.4 % (95 % confidence interval 92.6–100.0 %). We observed no significant differences in the time to disease progression between the experimental and control group ($p = 0.573$). The assessment of aesthetic outcomes using a special surgical questionnaire showed excellent cosmetic and psycho-emotional results. Patients in both groups demonstrated comparable cosmetic results ($p > 0.05$); however, psychoemotional satisfaction with surgery results was higher in the experimental group ($p < 0.05$). Postoperative complications (primarily capsule contracture) were registered in 18 patients from the experimental group (21.7 %) and 31 patients from the control group (38.3 %) ($p < 0.05$). We also calculated the incidence rate ratio (IRR) and found that the difference was due to different follow-up time. Clinically significant capsule contracture was observed in 9 patients from the experimental group (10.8 %). The incidence of capsule contracture was higher among patients who had radiation therapy than in those who had no radiation therapy (15.8 % and 0.0 %, respectively; $p < 0.05$).

Conclusion. Subcutaneous or skin-sparing mastectomy with simultaneous breast reconstruction using silicone implants and autologous dura mater grafts is a safe and effective surgical method for breast cancer patients. The analysis of the international Breast-Q questionnaire results and surgical questionnaire results demonstrated that all patients had a high quality of life after simultaneous breast reconstruction using an autologous dura mater graft.

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

For citation: Dzhabrailova D.Sh., Zikiryakhodzhaev A.D., Usov F.N. et al. Autologous dura mater grafts in reconstructive surgeries for breast cancer: surgical and aesthetic outcomes. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(4):43–53. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-43-53>

Введение

Реконструктивно-пластические операции по-прежнему остаются наиболее актуальным вариантом успешной реабилитации больных раком молочной железы (РМЖ). Подкожная/кожесохраняющая мастэктомия (ПМЭ/КМЭ) с реконструкцией является превалирующим методом выбора хирургического лечения, который позволяет получить хорошие эстетические результаты и сохранить высокое качество жизни больных РМЖ. При сравнении показателей безрецидивной выживаемости после ПМЭ/КМЭ и радикальной мастэктомии статистически значимой разницы не выявлено [1, 2].

Существующие технологии одномоментной реконструкции молочной железы после ПМЭ/КМЭ

подразумевают восстановление формы молочной железы. Эндопротезы удобны в использовании, не требуют дополнительной травматизации донорских зон, как при заборе аутологичных лоскутов. Развитие направления одномоментной реконструкции молочной железы после ПМЭ/КМЭ с использованием силиконовых эндопротезов сопряжено с высоким риском развития послеоперационных осложнений, таких как серома, расхождение швов, инфицирование, некроз, протрузия, экструзия, вплоть до потери имплантата. В связи с этим актуальным остается вопрос дополнительного укрытия эндопротеза. Одним из наиболее эффективных методов является использование синтетических и биологических имплантатов. Оно позволяет создать единый устойчивый карман для установки

эндопротеза, обеспечить эффективное укрепление нижнего и нижненаружного полюсов и избежать излишней травматизации [3–5].

В настоящее время популярным материалом для дополнительного укрытия является ацеллюлярный дермальный матрикс (АДМ). В мире существует большой выбор АДМ, используемых для реконструкции молочной железы, однако в РФ ограничено применение практически всех вариантов. На сегодняшний день АДМ является безопасным материалом для реконструкции молочной железы, но, по данным некоторых авторов, использование АДМ увеличивает риск развития таких осложнений, как серома, инфицирование и некроз [6–12].

Наряду с АДМ для одномоментной реконструкции молочной железы широкое применение находят синтетические сетчатые имплантаты, однако использование синтетических материалов также не исключает возможности развития послеоперационных осложнений при проведении ПМЭ с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом [13, 14].

Таким образом, ведутся поиски новых материалов, приемлемых для реконструкции молочной железы. Перспективным материалом с высокими показателями биосовместимости и биоинтеграции является аллогенный имплантат на основе твердой мозговой оболочки (ТМО). История применения аллоимплантата на основе ТМО в реконструктивной хирургии ограничена, а сведения об использовании данного материала в реконструкции молочной железы отсутствуют [14].

Целью настоящей работы является оценка эффективности и безопасности применения аллоимплантата на основе ТМО при реконструктивно-пластических операциях у больных РМЖ.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе 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. В работе проанализированы данные 164 больных, которым выполнена ПМЭ или КМЭ с одномоментной реконструкцией эндопротезом и дополнительным укрытием аллогенным имплантатом на основе ТМО (основная группа, $n = 83$) или синтетическим сетчатым имплантатом (контрольная группа, $n = 81$) в период с 2017 по 2022 г. Средний возраст пациенток на момент операции составил $41,4 \pm 7,2$ года (в 1-й группе – $41,2 \pm 7,1$; во 2-й группе – $41,6 \pm 7,2$), средняя длительность наблюдения – $38,0 \pm 21,4$ мес (максимальный срок наблюдения – 80 мес, минимальный – 12 мес). Менструальная функция была сохранена у 110 (61,5 %) больных (в 1-й группе – у 52 (62,7 %),

во 2-й группе – у 58 (71,6 %)). Состояния менопаузы достигли 54 (38,5 %) пациентки (в 1-й группе – 31 (37,3 %), во 2-й группе – 23 (28,4 %)). Рак правой молочной железы выявлен в 87 (53 %) случаях (в 1-й группе – у 41 (49,4 %), во 2-й группе – у 46 (56,8 %)), рак левой молочной железы – в 77 (47 %) случаях (в 1-й группе – у 42 (50,6 %), во 2-й группе – у 35 (43,2 %)). У большинства больных основной и контрольной групп была диагностирована I стадия РМЖ (34,9 и 39,5 % соответственно).

По данным морфологического заключения операционного материала в большинстве случаев встречался инвазивный рак без признаков специфичности – 133 (81 %) случая (в 1-й группе – 63 (75,9 %), во 2-й группе – 70 (86,4 %)). На первом месте по частоте встречаемости находился люминальный тип В, HER2/neu-отрицательный – в 69 (42 %) случаях (в 1-й группе – 39 (47 %), во 2-й группе – 30 (37 %)), на втором месте – трижды негативный тип, имевший место в 30 (18,3 %) случаях (в 1-й группе – 11 (13,3 %), во 2-й группе – 19 (23,5 %)), на третьем – люминальный тип А, диагностированный в 23 (14 %) случаях. Люминальный тип В, HER2/neu-положительный выявлен у 16 (9,75 %) больных, нелюминальный тип, HER2/neu-положительный – у 14 (8,5 %). Лимфодиссекция выполнялась в 63 (38,4 %) случаях, биопсия сторожевого лимфатического узла – в 101 (61,6 %) случае (в 1-й группе – 59 (71,1 %), во 2-й группе – 42 (51,9 %)).

Всем больным выполнено хирургическое лечение в следующем объеме: ПМЭ – 114 (69,5 %) больным (в 1-й группе – 57 (68,7 %), во 2-й группе – 357 (70,4 %)), КМЭ – 50 (30,5 %) больным (в 1-й группе – 26 (31,3 %), во 2-й группе – 24 (29,6 %)). Во всех 164 случаях была выполнена одномоментная реконструкция молочной железы силиконовым эндопротезом. Средний объем применяемого для реконструкции молочной железы эндопротеза составил $302,3 \pm 107,4$ мл (1-я группа – $272,7 \pm 102,9$ мл, 2-я группа – $332,6 \pm 104$ мл).

У 27 (16,5 %) больных выявлена герминально значимая мутация в генах *BRCA1/2* (в 1-й группе – у 10 (12 %), во 2-й группе – у 17 (21 %)). У 15 (9,1 %) пациенток выявлена мутация в гене *CHEK2*. В 19 (11,6 %) случаях выполнена профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией.

Больные распределены в зависимости от вида дополнительного укрытия эндопротеза. В 81 (48,4 %) случае установлен аллоимплантат на основе ТМО, в 83 (51,6 %) – синтетический сетчатый имплантат.

По разработанным методам применения аллоимплантата на основе ТМО получены патенты на изобретение:

- № 2705265 С1 «Способ одномоментной реконструкции молочной железы при раке с использованием аллоимплантата на основе твердой моз-

говой оболочки и силиконового эндопротеза» от 06.09.2019;

- № 2749127 С2 «Способ профилактики и лечения протрузии или экструзии эндопротеза после реконструкции молочной железы» от 04.06.2021.

Неoadъювантная полихимиотерапия проведена в 52 (31,7 %) случаях (в 1-й группе — 28 (33,7 %), во 2-й группе — 24 (29,6 %)). В большинстве случаев ($n = 28$) использовалась схема химиотерапии 4АС + 4Т/12Р (доксорубицин 60 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, цикл 21 день, 4 курса, далее 4 курса 1 раз в 21 день доцетаксел 75 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, цикл 21 день, 4 курса или паклитаксел 80 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, еженедельно 12 введений). В результате патоморфологического исследования опухоли лечебный патоморфоз (по Г.А. Лавниковой) I степени наблюдался в 2 (3,8 %) случаях, II степени — в 10 (19,2 %), III степени — в 16 (30,8 %), IV степени — в 24 (46,2 %) случаях (в 1-й группе — 15 (53,6 %), во 2-й группе — 9 (37,5 %)). Адъювантную полихимиотерапию получили 68 (41,5 %) больных (в 1-й группе — 26 (31,3 %), во 2-й группе — 42 (51,9 %)). Чаще всего использовалась схема химиотерапии 4АС + 4Т/12Р — в 34 (50 %) случаях. Таргетную терапию с использованием трастузумаба или комбинации пертузумаба и трастузумаба получили 28 (17,07 %) больных (в 1-й группе — 16 (19,3 %), во 2-й группе — 12 (14,8 %)). Гормональную терапию получают 117 (71,3 %) пациенток (в 1-й группе — 61 (73,5 %), во 2-й группе — 56 (69,1 %)). Лучевая терапия (ЛТ) на реконструированную молочную железу проводилась у 103 (62,8 %) больных (в 1-й группе — 57 (68,7 %), во 2-й группе — 46 (56,8 %)).

Статистическая обработка данных. Статистический анализ выполняли с помощью языка программирования R 4.2.2 в среде разработки RStudio 2022.12.0 Build 353. Для описания количественных переменных рассчитывали медианы и квартили (Me [LQ; UQ]), на графиках количественные данные представлены в виде ящичковых диаграмм (горизонтальная черта — медиана, прямоугольная область — интерквартильный диапазон, линии погрешностей — размах минимум — максимум без учета выпадающих значений, точки — выпадающие значения). Для сравнения количественных переменных в 2 независимых группах применяли критерий Манна–Уитни, для 2 зависимых групп применяли критерий Вилкоксона. При сравнении в 3 группах использовали критерий Краскела–Уоллиса с попарными апостериорными сравнениями с помощью критерия Данна. В ходе анализа качественных данных рассчитывали абсолютные (n) и относительные (%) частоты. Сравнение качественных данных проводили с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера (в случае значений ожидаемых частот < 5). В случае множественных попарных сравнений применяли поправку

Хольма–Бонферрони. Анализ выживаемости проводили с помощью построения кривых Каплана–Мейера с использованием *log-rank*-теста. Дополнительно рассчитывали показатель IRR (incidence rate ratio). При проверке гипотез уровень статистической значимости (α) был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Статистически значимых различий в общей выживаемости не выявлено ($p = 0,741$). В 1-й группе общая выживаемость составила 100 %, в контрольной — 98,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 95,4–100) (рис. 1).

Локальных рецидивов не было зарегистрировано. Таким образом, 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 100 %, 5-летняя — 100 % в общей группе больных.

Статистически значимых различий во времени до прогрессирования не выявлено ($p = 0,573$). В 1-й группе доля больных без прогрессирования к 47-му месяцу составила 97,4 % (95 % ДИ 92,6–100), во 2-й группе доля больных без прогрессирования к 81-му месяцу составила 87,1 % (95 % ДИ 70,4–100) (рис. 2).

По результатам собственного исследования было выполнено 164 операции на молочной железе в объеме радикальной ПМЭ или КМЭ с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом с дополнительным его укрытием аллоимплантатом на основе ТМО либо синтетическим сетчатым имплантатом.

Для оценки эстетического результата операции использовали данные анкетирования по опроснику «Оценка косметических результатов после органосохраняющих операций, онкопластических резекций, реконструктивно-пластических операций у больных РМЖ», включающему оценку косметического результата и оценку психологических критериев самим пациентом, независимым врачом и средний показатель между ними.

Обе группы сопоставимы по косметическим результатам, однако при оценке психологического критерия в основной группе показатель был выше, что

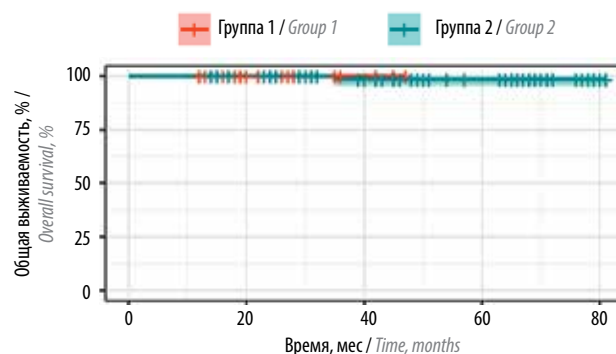


Рис. 1. Общая выживаемость больных в группах

Fig. 1. Overall survival of patients in groups

Таблица 1. Сравнительный анализ результатов анкетирования

Table 1. Comparative analysis of survey results

Эстетический результат Aesthetic result	Группа Group		p
	1 (n = 83)	2 (n = 81)	
Косметический результат, пациент, Ме [LQ; UQ] Cosmetic result, patient, Me [LQ; UQ]	4,4 [4,0; 4,8]	4,2 [4,0; 4,5]	0,141
Косметический результат, врач, Ме [LQ; UQ] Cosmetic result, doctor, Me [LQ; UQ]	4,5 [4,0; 4,8]	4,2 [4,0; 4,6]	0,052
Косметический результат, средний балл, Ме [LQ; UQ] Cosmetic result, average score, Me [LQ; UQ]	4,3 [4,0; 4,7]	4,2 [4,0; 4,525]	0,114
Психологический критерий, пациент, Ме [LQ; UQ] Psychological criterion, patient, Me [LQ; UQ]	4,6 [4,0; 4,95]	4,4 [4,0; 4,62]	0,02

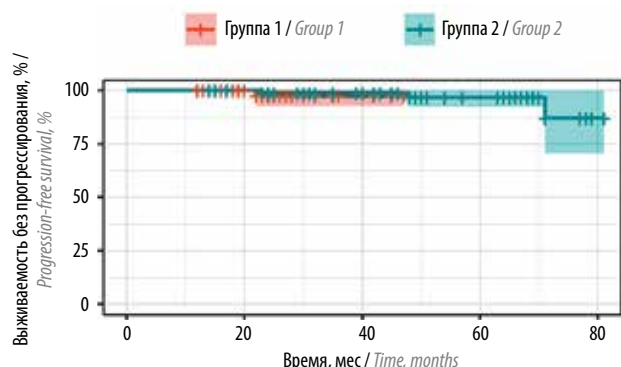


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в группах

Fig. 2. Progression-free survival in groups

может говорить о большей удовлетворенности больных ($p = 0,02$). Средний балл после хирургического лечения по каждому критерию составил >4 , что соответствует отличному результату (табл. 1). Таким образом, пациентки после одномоментной реконструкции молочной железы имеют высокий уровень качества жизни.

Проведен анализ эстетического результата в зависимости от выбора вида мастэктомии (подкожная или кожесохраняющая). При сохранении сосково-ареолярного комплекса статистически значимо наблюдался лучший эстетический результат ($p < 0,001$).

Проведен анализ эстетического результата в зависимости от покрытия эндопротеза (текстурированное или полиуретановое) и его расположения (субили или препекторальное). Статистически значимой разницы в обоих случаях не выявлено ($p > 0,05$).

Выполнена оценка влияния лекарственного лечения на эстетический результат. Проведение неоадьювантного лекарственного лечения не влияет на эстетические результаты ($p > 0,05$) (табл. 2).

При анализе влияния адъювантной полихимиотерапии на эстетический результат также не выявлено

статистически значимой разницы в основной и контрольной группах ($p > 0,05$) (табл. 3).

Проведение гормональной терапии и овариальной супрессии также не влияет на конечный эстетический результат ($p > 0,05$).

В исследование включены 103 (62,8 %) больных (1-я группа – 57 (68,7 %), 2-я группа – 46 (56,8 %)), которым проводилась ЛТ. Из них 44 пациенткам ЛТ была проведена после завершения адъювантной полихимиотерапии, а 59 – через 4–8 нед после хирургического лечения. В работе проанализирована взаимосвязь ЛТ на реконструированную молочную железу и эстетических результатов (табл. 4).

Таким образом, проведение ЛТ статистически значимо ухудшает эстетические результаты по всем оцениваемым критериям ($p < 0,001$). Средние показатели удовлетворенности эстетическими результатами выше в основной группе больных.

Послеоперационные осложнения возникли в 49 (29,87 %) случаях из выполненных 164 операций по поводу РМЖ. У 18 больных, которым была выполнена профилактическая операция по поводу генетически ассоциированного рака на контрлатеральной молочной железе, осложнения не отмечены. Проанализирована частота развития послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах исследования. Результаты представлены в табл. 5.

Таким образом, в основной группе исследования осложнения возникли в 18 (21,7 %) случаях, в контрольной – в 31 (38,3 %) случае. Как видно из табл. 5, выявлена статистически значимая разница в общей частоте развития осложнений, преимущественно за счет капсульной контрактуры ($p < 0,05$).

К повторному хирургическому лечению привели клинически значимые осложнения в 27 (16,5 %) случаях (в 1-й группе – 7 (8,4 %), во 2-й группе – 20 (24,7 %)). Отмечена статистически значимая разница ($p < 0,05$).

Таблица 2. Влияние неоадьювантной полихимиотерапии на эстетические результаты в исследуемых группах

Table 2. Effect of neoadjuvant polychemotherapy on aesthetic results in the study groups

Эстетический результат Aesthetic result	Группа 1 (n = 83) Group 1 (n = 83)			Группа 2 (n = 81) Group 2 (n = 81)		
	НАПХТ NAPCT		p	НАПХТ NAPCT		p
	–	+		–	+	
Косметический результат, пациент, Me [LQ; UQ] Cosmetic result, patient, Me [LQ; UQ]	4,4 [4,0; 4,8]	4,45 [4,0; 4,8]	0,387	4,3 [4,0; 4,5]	4,2 [3,7; 4,5]	0,843
Косметический результат, врач, Me [LQ; UQ] Cosmetic result, doctor, Me [LQ; UQ]	4,4 [4,0; 4,65]	4,6 [4,0; 4,8]	0,396	4,2 [4,0; 4,6]	4,0 [3,9; 4,55]	0,481
Косметический результат, средний балл, Me [LQ; UQ] Cosmetic result, average score, Me [LQ; UQ]	4,3 [4,0; 4,65]	4,5 [4,1; 4,825]	0,362	4,2 [4,0; 4,5]	4,2 [3,85; 4,675]	0,806
Психологический критерий, пациент, Me [LQ; UQ] Psychological criterion, patient, Me [LQ; UQ]	4,5 [4,0; 4,95]	4,7 [4,18; 4,93]	0,436	4,4 [4,2; 4,7]	4,2 [3,85; 4,5]	0,23

Примечание. НАПХТ — неоадьювантная полихимиотерапия.

Note. NAPCT — neoadjuvant polychemotherapy.

Таблица 3. Влияние адьювантной полихимиотерапии на эстетические результаты в исследуемых группах

Table 3. Effect of adjuvant polychemotherapy on aesthetic results in the study groups

Эстетический результат Aesthetic result	Группа 1 (n = 83) Group 1 (n = 83)			Группа 2 (n = 81) Group 2 (n = 81)		
	АПХТ APCT		p	АПХТ APCH		p
	–	+		–	+	
Косметический результат, пациент, Me [LQ; UQ] Cosmetic result, patient, Me [LQ; UQ]	4,4 [4,0; 4,8]	4,4 [4,0; 4,77]	0,894	4,4 [4,0; 4,5]	4,0 [3,8; 4,47]	0,139
Косметический результат, врач, Me [LQ; UQ] Cosmetic result, doctor, Me [LQ; UQ]	4,5 [4,0; 4,8]	4,4 [4,0; 4,6]	0,417	4,4 [4,0; 4,77]	4,0 [3,85; 4,4]	0,101
Косметический результат, средний балл, Me [LQ; UQ] Cosmetic result, average score, Me [LQ; UQ]	4,35 [4,1; 4,7]	4,275 [4,0; 4,7]	0,665	4,35 [4,0; 4,675]	4,1 [3,925; 4,4]	0,072
Психологический критерий, пациент, Me [LQ; UQ] Psychological criterion, patient, Me [LQ; UQ]	4,6 [4,0; 4,9]	4,4 [4,0; 4,95]	0,468	4,4 [4,0; 4,7]	4,4 [3,92; 4,57]	0,681

Примечание. АПХТ — адьювантная полихимиотерапия.

Note. APCT — adjuvant polychemotherapy.

Из них в основной группе замена эндопротеза осуществлена в 3 случаях, удаление эндопротеза — в 1, остановка кровотечения — в 1, наложение вторичных швов — в 1, реконструкция торакоэпигастральным

лоскутом — в 1 случае. Причиной удаления эндопротеза явился обширный краевой некроз, причиной замены эндопротеза — капсульная контрактура, причиной наложения вторичных швов и реконструкции

Таблица 4. Влияние лучевой терапии на эстетические результаты в исследуемых группах

Table 4. Effect of radiation therapy on aesthetic results in the study groups

Эстетический результат Aesthetic result	Группа 1 (n = 83) Group 1 (n = 83)			Группа 2 (n = 81) Group 2 (n = 81)		
	Лучевая терапия Radiation therapy		p	Лучевая терапия Radiation therapy		p
	–	+		–	+	
Косметический результат, пациент, Ме [LQ; UQ] Cosmetic result, patient, Me [LQ; UQ]	4,75 [4,03; 5]	4,2 [4,0; 4,6]	0,005	4,5 [4,3; 5]	4,0 [3,5; 4,3]	<0,001
Косметический результат, врач, Ме [LQ; UQ] Cosmetic result, doctor, Me [LQ; UQ]	4,6 [4,53; 5]	4,2 [4,0; 4,6]	<0,001	4,6 [4,2; 4,9]	4,0 [3,5; 4,2]	<0,001
Косметический результат, средний балл, Ме [LQ; UQ] Cosmetic result, average score, Me [LQ; UQ]	4,7 [4,3; 4,9]	4,2 [3,9; 4,6]	<0,001	4,5 [4,225; 4,9]	4,0 [3,5; 4,2]	<0,001
Психологический критерий, пациент, Ме [LQ; UQ] Psychological criterion, patient, Me [LQ; UQ]	4,8 [4,4; 5]	4,4 [4,0; 4,8]	0,009	4,6 [4,4; 4,8]	4,2 [3,8; 4,5]	<0,001

торакоэпигастральным лоскутом — также краевой некроз. Следует отметить, что из них у 2 больных повторное хирургическое вмешательство выполнено дважды: в связи с расхождением швов в одном случае и в связи с развитием рака Педжета соска — в другом. В контрольной группе замена эндопротеза проведена в 13 (16 %) случаях, удаление эндопротеза — в 7 (8,6 %).

С учетом различного периода наблюдения в исследуемых группах выполнен дополнительный анализ оценки времени до повторной операции и развития клинически значимой капсульной контрактуры.

Статистически значимых различий во времени до повторной операции не выявлено ($p = 0,152$). В 1-й группе доля больных без повторных операций к 47-му месяцу составила 87 % (95 % ДИ 77,1–98,3), во 2-й группе доля больных без повторных операций к 81-му месяцу составила 73,51 % (95 % ДИ 63,6–84,9). С учетом различного времени наблюдения для сравнения частоты повторных операций в 2 группах был дополнительно рассчитан показатель IRR (incidence rate ratio), характеризующий разницу в скорости возникновения событий в 2 группах. IRR «скорости» повторных операций во 2-й группе по отношению к 1-й группе составил 1,2 (95 % ДИ 0,51–2,86). Поскольку границы ДИ включают 1, мы не можем сделать вывод о том, что необходимость в повторных операциях действительно чаще возникает во 2-й группе. Таким образом, полученная разница была обусловлена разными сроками наблюдения, и можно сделать вывод о сопоставимых результатах в 2 группах.

В исследовании проведен анализ развития капсульной контрактуры. Число случаев выраженной капсульной контрактуры (III–IV степени по Baker) в 1-й

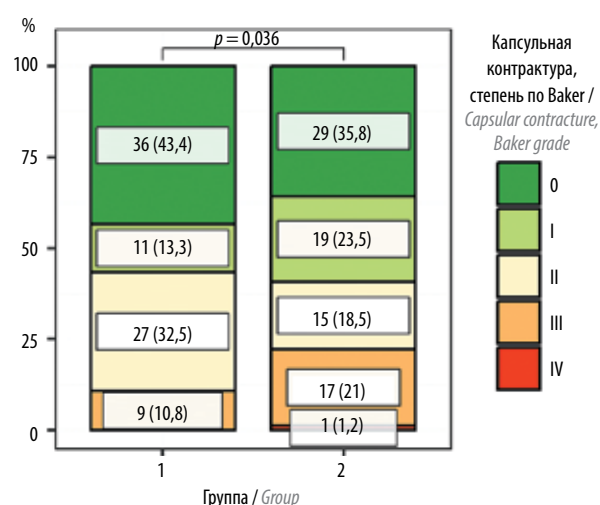


Рис. 3. Частота развития капсульной контрактуры в исследуемых группах

Fig. 3. Frequency of capsular contracture in the study groups

и 2-й группах составило 9 (10,8 %) и 18 (22,2 %) соответственно. Результаты представлены на рис. 3.

Как видно из рис. 3, статистически значимо ($p < 0,05$), что в основной группе исследования капсульная контрактура встречалась реже в сравнении с контрольной группой. Однако, учитывая различный период наблюдения в исследуемых группах, был проведен дополнительный анализ оценки времени до развития клинически значимой капсульной контрактуры. Статистически значимых различий во времени до повторной операции не выявлено ($p = 0,826$). В 1-й группе доля больных без контрактур III–IV степени к 45-му месяцу составила 56,6 % (95 % ДИ 25,2–100), во 2-й группе

Таблица 5. Сравнение частоты развития различных осложнений в исследуемых группах
Table 5. Comparison of the incidence of various complications in the study groups

Вид осложнения Type of complication		Группа Group		p
		1 (n = 83)	2 (n = 81)	
Все осложнения All complications	Не было, n (%) None, n (%)	65 (78,3)	50 (61,7)	0,032
	Были, n (%) Present, n (%)	18 (21,7 %)	31 (38,3)	
Серома Seroma	Не было, n (%) None, n (%)	80 (96,4)	71 (87,7)	0,075
	Были, n (%) Present, n (%)	3 (3,6)	10 (12,3)	
Краевой некроз Marginal necrosis	Не было, n (%) None, n (%)	80 (96,4)	79 (97,5)	1
	Были, n (%) Present, n (%)	3 (3,6)	2 (2,5)	
Протрузия/экструзия имплантата Protrusion/extrusion of the implant	Не было, n (%) None, n (%)	83 (100)	77 (95,1)	0,057
	Были, n (%) Present, n (%)	0	4 (4,9)	
Расхождение швов Divergence of seams	Не было, n (%) None, n (%)	82 (98,8)	80 (98,8)	1
	Были, n (%) Present, n (%)	1 (1,2)	1 (1,2)	
Инфекция Infection	Не было, n (%) None, n (%)	81 (97,6)	78 (96,3)	0,68
	Были, n (%) Present, n (%)	2 (2,4)	3 (3,7)	
Синдром «красной груди» Red breast syndrome	Не было, n (%) None, n (%)	82 (98,8)	76 (93,8)	0,115
	Были, n (%) Present, n (%)	1 (1,2)	5 (6,2)	
Ротация имплантата Implant rotation	Не было, n (%) None, n (%)	83 (100)	80 (98,8)	0,494
	Были, n (%) Present, n (%)	0	1 (1,2)	
Кровотечение в раннем послеоперационном периоде Bleeding in the early postoperative period	Не было, n (%) None, n (%)	82 (98,8)	81 (100)	1
	Были, n (%) Present, n (%)	1 (1,2)	0	
Капсульная контрактура, степень по Baker Capsular contracture, Baker grade	0, n (%)	36 (43,4)	29 (35,8)	0,035
	I, n (%)	11 (13,3)	19 (23,5)	
	II, n (%)	27 (32,5)	15 (18,5)	
	III, n (%)	9 (10,8)	17 (21,0)	
	IV, n (%)	0	1 (1,2)	

к 81-му месяцу доля больных без повторных операций составила 75,3 % (95 % ДИ 65,8–86,2). Резкое уменьшение доли больных без контрактуры на 35-м месяце в 1-й группе возникло из-за высокой частоты цензурирования на поздних сроках наблюдения. На 35-м месяце доля больных без контрактуры III–IV степени в 1-й группе составляла 85 % (95 % ДИ 75,3–95,8).

С учетом различного времени наблюдения для сравнения частоты развития капсульных контрактур в 2 группах также был дополнительно рассчитан показатель IRR. IRR для капсульных контрактур во 2-й группе по отношению к 1-й группе составил 1,09 (95 % ДИ 0,49–2,43). Поскольку границы ДИ включают 1, мы не можем сделать вывод о том, что капсульные контрактуры чаще развиваются во 2-й группе.

В исследовании мы оценили влияние ЛТ на развитие капсульной контрактуры. Результаты анализа развития капсульной контрактуры в зависимости от ЛТ представлены в табл. 6 и 7.

В основной группе статистически значимо выраженная капсульная контрактура чаще развивалась у больных после ЛТ – в 9 (15,8 %) случаях. Среди больных без ЛТ капсульная контрактура III–IV степени не развивалась ни у одной пациентки.

В контрольной группе капсульная контрактура также достоверно чаще развивалась у больных после ЛТ в сравнении с больными без ЛТ – у 15 (32,6 %) и 3 (8,6 %) пациенток соответственно.

Средний срок развития капсульной контрактуры III–IV степени после окончания ЛТ составил $19,8 \pm 8,9$ мес, а у пациенток, которым не проводилась ЛТ, – $31,0 \pm 19,1$ мес.

По международному опроснику Breast-Q (модуль «Реконструкция») проводился опрос больных накануне операции и в период от 12 до 80 мес после выписки. Затем анкеты были проанализированы и выполнена статистическая обработка результатов.

Проведен сравнительный анализ результатов до и после одномоментной реконструкции с использованием аллогенного имплантата на основе ТМО и синтетического сетчатого имплантата, выполненной у больных РМЖ после ПМЭ/КМЭ. Данные опроса пациенток свидетельствуют о том, что по большинству оцениваемых критериев получены сопоставимо высокие результаты в исследуемых группах ($p > 0,05$). Показатель «психосоциальное благополучие после операции» оказался статистически значимо выше в основной группе ($p < 0,05$). Однако стоит отметить, что данный показатель был выше и на дооперационном этапе, так же как и «физическое благополучие до операции». Эти результаты могут говорить о том, что у данной группы больных изначально был менее оптимистичный настрой на предстоящее лечение и менее благоприятное физическое состояние. Снижение физического благополучия до операции, помимо инди-

Таблица 6. Влияние лучевой терапии на развитие капсульной контрактуры в основной группе, n (%)

Table 6. Effect of radiation therapy on the development of capsular contracture in the main group, n (%)

Капсульная контрактура Capsular contracture	Лучевая терапия Radiation therapy		p
	–	+	
Нет None	23 (88,5)	13 (22,8)	<0,001
I–II степени Grade I–II	3 (11,5)	35 (61,4)	
III–IV степени Grade III–IV	0	9 (15,8)	

Таблица 7. Влияние лучевой терапии на развитие капсульной контрактуры в контрольной группе, n (%)

Table 7. Effect of radiation therapy on the development of capsular contracture in the control group, n (%)

Капсульная контрактура Capsular contracture	Лучевая терапия Radiation therapy		p
	–	+	
Нет Absent	23 (65,7)	6 (13,0)	<0,001
I–II степени Grade I–II	9 (25,7)	25 (54,3)	
III–IV степени Grade III–IV	3 (8,6)	15 (32,6)	

видуальных причин, также может быть связано с состоянием после перенесенной полихимиотерапии на первом этапе комплексного лечения.

В исследовании проанализирована динамика оценки качества жизни больных по представленному опроснику. Достоверных различий ($p > 0,05$) в снижении психосоциального, сексуального и физического благополучия не выявлено, что говорит о сохранении высокого уровня качества жизни больных после операции. Единственным показателем, который статистически значимо различался ($p < 0,05$) в сравнении с дооперационным, оказалась удовлетворенность реконструированной молочной железой, включающая ее внешние характеристики, что может быть связано с выполнением в большинстве случаев односторонней операции.

Выводы

Выполнение ПМЭ/КМЭ с одномоментной реконструкцией силиконовым эндопротезом и аллоимплантатом на основе ТМО является безопасным и эффективным методом хирургического лечения у больных

РМЖ. По результатам анализа международного опросника Breast-Q и хирургического опросника все больные после одномоментной реконструкции молочной железы с использованием аллоимплантата на основе ТМО сохранили высокое качество жизни. При сравнительном анализе эстетических результатов после ПМЭ/КМЭ с одномоментной реконструкцией молочной железы с применением аллоимплантата на основе

ТМО и синтетического сетчатого имплантата получены сопоставимые результаты по косметическим критериям, однако при оценке психологического критерия в основной группе показатель был выше ($p < 0,05$). Средний балл после хирургического лечения по каждому критерию в 2 группах соответствует отличному результату, что также указывает на сохранение высокого качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bernier J. Postoperative radiotherapy after nipple- or skin-sparing mastectomy: A review of recent institutional and pooled data. *Ecancermedicallscience* 2018;12:834. DOI: 10.3332/ecancer.2018.834
- Зикиряходжаев А.Д., Рассказова Е.А., Тукмаков А.Ю., Широких И.М. Рецидивы после радикальных подкожных/кожесохраняющих мастэктомий с одномоментной реконструкцией при раке молочной железы. Исследование и практика в медицине 2019;1(6):33–40. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-1-3
Zikiryakhodzhaev A.D., Rasskazova E.A., Tukmakov A.Yu., Shirokikh I.M. Relapses after radical subcutaneous/skin-sparing mastectomies with simultaneous reconstruction for breast cancer. *Issledovanie i praktika v medicine = Research and Practice in Medicine* 2019;1(6):33–40. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-1-3
- Dieterich M., Reimer T., Dieterich H. et al. A short-term follow-up of implant based breast reconstruction using a titanium-coated polypropylene mesh (TiLoop® Bra). *Eur J Surg Oncol* 2012;38(12):1225–30. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.08.026
- Dieterich M., Faridi A. Biological matrices and synthetic meshes used in implant-based breast reconstruction – a review of products available in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013;73(11):1100–6. DOI: 10.1055/s-0033-1350930
- Dieterich M., Dieterich H., Timm S. et al. Using a titanium-coated polypropylene mesh (TiLoop® Bra) for implant-based breast reconstruction: Case report and histological analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(1):273–6. DOI: 10.1007/s00404-012-2253-2
- Brooke S., Mesa J., Uluer M. et al. Complications in tissue expander breast reconstruction: a comparison of AlloDerm, DermaMatrix, and FlexHD acellular inferior pole dermal slings. *Ann Plast Surg* 2012;69:347–9. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31824b3d97
- Liu A.S., Kao H.K., Reish R.G. et al. Postoperative complications in prosthesis-based breast reconstruction using acellular dermal matrix. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:1755–62.
- Michelotti B.F., Brooke S., Mesa J. et al. Analysis of clinically significant seroma formation in breast reconstruction using acellular dermal grafts. *Ann Plast Surg* 2013;71:274–7. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3182923dc9
- Pannucci C.J., Antony A.K., Wilkins E.G. The impact of acellular dermal matrix on tissue expander/implant loss in breast reconstruction: An analysis of the tracking outcomes and operations in plastic surgery database. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:1–10. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318290f917
- Venturi M.L., Mesbahi A.N., Boehmler J.H. et al. Evaluating sterile human acellular dermal matrix in immediate expander-based breast reconstruction: A multicenter, prospective, cohort study. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:9e–18e. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182729d4f
- Lee K.T., Mun G.H. Updated evidence of acellular dermal matrix use for implant-based breast reconstruction: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:600–10.
- Weichman K.E., Wilson S.C., Weinstein A.L. et al. The use of acellular dermal matrix in immediate two-stage tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2012;129(5):1049–58. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31824a2acb
- Ohlinger R., Alwafai Z., Paepke S. et al. Patient quality of life after subpectoral implant-based breast reconstruction with synthetic or biological materials. *Anticancer Res* 2021;41(6):3075–82. DOI: 10.21873/anticancer.15091
- Джабраилова Д.Ш., Зикиряходжаев А.Д., Усов Ф.Н. и др. Использование аллоимплантата на основе твердой мозговой оболочки при реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):44–50. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-44-50
Dzhabrailova D.Sh., Zikiryakhodzhaev A.D., Usov F.N. et al. The use of an alloimplant based on the dura mater during reconstructive plastic surgery in patients with breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(3):44–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-44-50

Вклад авторов

Д.Ш. Джабраилова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;

А.Д. Зикиряходжаев: разработка дизайна исследования, научная консультация;

Ф.Н. Усов: получение данных для анализа, научная консультация, редактирование статьи;

Д.В. Багдасарова, И.С. Дуадзе: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

D.Sh. Dzhabrailova: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, writing the article;

A.D. Zikiryakhodzhaev: development of study design, scientific consultation;

F.N. Usov: obtaining data for analysis, scientific consultation, editing the article;

D.V. Bagdasarova, I.S. Duadze: obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ш. Джабраилова / D.Sh. Dzhabrailova: <https://doi.org/0000-0002-7283-2530>

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

Ф.Н. Усов / F.N. Usov: <https://doi.org/0000-0001-9510-1434>

Д.В. Багдасарова / D.V. Bagdasarova: <https://doi.org/0000-0001-9195-4181>

И.С. Дуадзе / I.S. Duadze: <https://doi.org/0000-0002-9577-584X>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://doi.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (протокол № 455 от 20.12.2019). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в научном клиническом исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the P. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia (protocol No. 455 of December 20, 2019). All patients signed informed consent to participate in the scientific clinical study.

Особенности и сложности диагностики рака молочной железы после аугментации и реконструктивно-пластических операций с использованием имплантатов

О.С. Ходорович, В.А. Солодкий, Т.В. Шерстнева, Л.Б. Канахина, Ш.М. Дибирова

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

Контакты: Лия Бекетаевна Канахина glb.1994@mail.ru

Введение. Во всем мире ежегодно отмечается рост числа пластических операций. Увеличение груди остается самой распространенной хирургической операцией для женщин с небольшим ростом показателей на 0,5 % за последние 4 года. По мере увеличения числа пациенток после эстетических и симметризирующих операций у специалистов и самих пациенток возникают сложности, связанные со скринингом, диагностикой и лечением новообразований, в том числе рака молочной железы (РМЖ) на имплантате.

Цель исследования – проанализировать особенности маммологического обследования у пациенток после аугментации молочных желез имплантатами, прошедших обследование и лечение в маммологической клинике ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

Материалы и методы. В исследование были включены 273 пациентки в возрасте от 21 до 63 лет (средний возраст – $49,0 \pm 7,6$ года) после аугментационной маммопластики и после реконструктивно-пластической операции по поводу РМЖ и симметризирующей операции с контралатеральной стороны. Женщинам были проведены клиническое обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез (пациенткам в возрасте до 40 лет), маммография с последующим УЗИ (пациенткам старше 40 лет). При выявлении новообразований категории BI-RADS 3–4 выполняли биопсию под контролем УЗИ или стереотаксической приставки. При выявлении подозрений на внутрипротоковые разрастания по данным цитологического исследования мазков – отпечатков выделений пациенткам выполняли дуктографию. При подозрении на разрыв имплантата, капсулярную контрактуру или для оценки степени распространенности заболевания пациенткам рекомендовали выполнение магнитно-резонансной томографии молочных желез с внутривенным контрастированием.

Результаты. После комплексного обследования у 12 (5,4 %) пациенток был установлен диагноз РМЖ, у 38 (13,9 %) – разрыв имплантата, у 3 (1 %) – внутрипротоковые разрастания.

Выводы. Аугментационная маммопластика не является противопоказанием к маммографическому исследованию после 40 лет при наличии железистой ткани. Дополнительными методами обследования являются УЗИ молочной железы, контрастная маммография и магнитно-резонансная томография молочных желез с контрастированием. При отсутствии железистой ткани методами выбора являются магнитно-резонансная томография молочных желез с контрастированием и УЗИ молочных желез.

Важно разработать новые стандарты для методов скрининга и диагностики заболеваний молочных желез для женщин после эстетических операций, поскольку РМЖ у женщин после маммопластики будет появляться все чаще в течение следующих десятилетий, учитывая постоянный прирост заболеваемости и тот факт, что РМЖ среди онкологических заболеваний у женщин занимает 1-е место.

Ключевые слова: рак молочной железы, имплантаты, аугментация молочных желез, реконструктивно-пластические операции

Для цитирования: Ходорович О.С., Солодкий В.А., Шерстнева Т.В. и др. Особенности и сложности диагностики рака молочной железы после аугментации и реконструктивно-пластических операций с использованием имплантатов. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):54–62. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-54-62>

Specific characteristics and challenges associated with breast cancer diagnostics in women after breast augmentation and reconstructive surgeries with implants

O.S. Khodorovich, V.A. Solodkiy, T.V. Sherstneva, L.B. Kanakhina, Sh.M. Dibirova

Russian Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Liya Beketaevna Kanakhina glb.1994@mail.ru

Background. The number of plastic surgeries is constantly growing worldwide. Breast augmentation remains the most common surgical procedure in women, which demonstrated a 0.5 % increase over the past 4 years. As the number of women with breast implants increases, specialists and patients themselves face difficulties related to screening, diagnosis, and treatment of tumors, including breast cancer.

Aim. To analyze specific characteristics of breast examination in patients after breast augmentation who were examined and treated in the mammological clinic of Russian Research Center of Radiology, Ministry of Health of the Russian Federation.

Materials and methods. This study included 273 patients aged between 21 and 63 years (mean age 49.0 ± 7.6 years) after breast augmentation and after reconstructive surgery for breast cancer and symmetrizing surgery on the contralateral side. All women underwent clinical examination plus breast ultrasound (for patients under 40 years of age) or mammography followed by ultrasound (patients over 40 years of age). Patients who were found to have BI-RADS 3–4 tumors underwent ultrasound-guided or stereotactic breast biopsy. In case of suspicious intraductal formations according to breast nipple smears the patients were referred to breast ductography. Patients with suspected implant rupture or capsular contracture, as well as patients requiring the assessment of the disease stage underwent contrast-enhanced magnetic resonance imaging.

Results. After comprehensive examination, 12 patients (5.4 %) were diagnosed with breast cancer; 38 patients (13.9 %), with implant rupture; 3 patients (1 %), with intraductal formations.

Conclusion. Breast augmentation is not a contraindication to mammography in women aged over 40 years with glandular tissue. Additional examination methods include breast ultrasound, contrast-enhanced mammography, and breast magnetic resonance imaging. In case of no glandular tissue, contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging and breast ultrasound are the methods of choice.

It is important to develop new standards of screening and diagnosis of breast diseases in women after aesthetic surgery, since breast cancer incidence is likely to increase among women after breast augmentation over the next decades, considering the fact that breast cancer is the most common malignancy in women and its incidence is constantly growing.

Keywords: breast cancer, implants, breast augmentation, reconstructive plastic surgery

For citation: Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Sherstneva T.V. et al. Specific characteristics and challenges associated with breast cancer diagnostics in women after breast augmentation and reconstructive surgeries with implants. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(4):54–62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-54-62>

Введение

Во всем мире ежегодно отмечается рост числа пластических операций. Международное общество эстетической пластической хирургии (ISAPS) опубликовало результаты традиционного исследования мирового рынка пластической хирургии за 2021 г. Увеличение груди остается самой распространенной хирургической операцией для женщин с небольшим ростом показателей на 0,5 % за последние 4 года [1]. Если ориентироваться на открытые данные, то Россия уверенно держится на 11-й строчке в рейтинге лидеров по количеству проведенных вмешательств, приближаясь к Франции (259 тыс. операций в 2016 г.) и Испании (226 тыс.). По официальной статистике РФ, в 2016 г. 26,2 тыс. россиянок увеличили грудь, в 2017 г. — уже 28 тыс. Количество операций по увеличению молочных

желез имплантатами в 2019 г. выросло на 8 % по сравнению с 2018 г. [2].

Имплантаты молочных желез используются как в эстетических, так и реконструктивно-пластических операциях. Согласно обзорам литературы, на сегодняшний день наблюдается неуклонный рост числа реконструктивно-пластических операций с использованием имплантатов у пациенток, прошедших лечение по поводу рака молочной железы (РМЖ) [3]. Благодаря появлению новых материалов (имплантатов), развитию хирургических методик и использованию высокопрецизионной конформной лучевой терапии (IMRT, VMAT, Gating) на основе современных методов медицинской визуализации, позволяющих подвести радикальные дозы на зоны интереса без превышения предела толерантности доз на органы риска, стало

возможно проведение лучевой терапии на постоянный имплантат. В результате этого увеличилась возможность выполнения реконструктивно-пластической операции у большей когорты пациенток с диагнозом РМЖ [4]. Однако, несмотря на рост частоты выполнения органосохраняющих и реконструктивных операций при злокачественном поражении молочных желез, во многих случаях возникает выраженная асимметрия вновь созданной (или резецированной) молочной железы со здоровой [5, 6]. В зависимости от типа и степени асимметрии хирургическое вмешательство на здоровой молочной железе может быть выполнено путем редукционной маммопластики или различных видов мастопексии с использованием имплантатов или без них [6].

В связи с ростом использования имплантатов в хирургической практике некоторые исследователи высказываются о возможной связи аугментационной маммопластики с последующим развитием злокачественного заболевания молочных желез.

Согласно последним метаанализам [7–9], было продемонстрировано, что женщины, перенесшие аугментацию молочных желез имплантатами, не имеют повышенного риска развития РМЖ. Вероятными причинами возникновения злокачественного заболевания молочных желез после эндопротезирования являются гиподиагностика при возникших технических трудностях при проведении маммографии (ММГ) и ультразвукового исследования (УЗИ) и отсутствие правильного обследования молочных желез до установки имплантатов [10].

В настоящее время единственным онкологическим заболеванием, связанным с установкой имплантатов, является имплантат-ассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома [11]. Анапластическая крупноклеточная лимфома, связанная с грудным имплантатом (BIA-ALCL), — редкий и недавно признанный подтип Т-клеточной неходжкинской лимфомы, связанный с грудными имплантатами. Механизм, благодаря которому развивается этот вид лимфомы, все еще остается неопределенным. Имплантаты, с наличием которых было связано развитие анапластической крупноклеточной лимфомы, отозваны с рынка, и производство их прекращено.

С ростом числа эстетических и реконструктивно-пластических операций остается открытым вопрос о тактике обследования данных пациенток.

Имплантат прижимает ткань молочной железы к коже независимо от его расположения, что со временем приводит к растяжению с постепенным истончением тканей молочной железы. Эти изменения позволяют облегчить клинический осмотр и самообследование у пациенток и тем самым выявить новообразования малых размеров [12–14]. Важно отметить, что женщины после аугментации чаще проводят самообследование

и находят патологические новообразования даже при их малых размерах. Также следует учесть тот факт, что женщины, которые хотели сделать маммопластику для увеличения груди, в большинстве своем имели небольшую грудь. В таких случаях ткани, покрывающие переднюю поверхность имплантата, имеют небольшую толщину, и на имплантатах достаточно легко прощупать уплотнения небольших размеров.

Помимо клинического осмотра пациентки, «золотым стандартом» в скрининге РМЖ являются ММГ после 40 лет и УЗИ молочных желез до 40 лет. Ключом к раннему выявлению РМЖ является рутинный скрининг с помощью ММГ для женщин с бессимптомным течением. Впервые вопрос о влиянии имплантатов на визуализацию ткани молочной железы был поднят А.Е. Rintala и U.M. Svinhufvud в 1974 г. [15]. Грудные имплантаты в связи с радиопрозрачностью скрывали большую часть молочной железы, и таким образом появлялись «немые» зоны для обследования. В своей работе С.А. Gumucio и соавт. с помощью фантома доказали, что имплантаты могут скрывать многие рентгенологические находки [16]. Ложноположительные находки на маммограммах могут быть следствием сдавления ткани молочной железы имплантатом или скопления кальцинатов, которые могут образовываться в местах обызвествления ее капсулы [17]. Для оптимальной визуализации ткани молочной железы G.W. Eklund и соавт. был предложен метод смещения имплантата кзади в сторону грудной клетки путем подтягивания ткани молочной железы к имплантату (рис. 1) [18].

Стандартная техника компрессии молочной железы с имплантатами подразумевает высокую степень сжатия железистой ткани. Средняя толщина сжатой груди при технике компрессии имплантатов ~7,7 см, что более чем в 2 раза больше, чем при технике смещения имплантатов (3,5 см) и молочной железы без имплантата (3,5 см) [19]. Отметим, что данный метод компрессии не применяется для пациенток с капсулярной контрактурой в связи с выраженной болезненностью процедуры и малой подвижностью имплантата.

Метод Эклунда улучшил чувствительность ММГ: по данным обзора литературы, при методике Эклунда чувствительность ММГ составила 67 % по сравнению со стандартной методикой, чувствительность которой составила лишь 6 %, однако выборка пациенток в данной работе была небольшой [20].

В связи с повышенным риском развития радиационно-индуцированного РМЖ при двойном облучении при методе Эклунда R.L. Smathers и соавт. была предложена новая методика скрининговой ММГ в 3 проекциях: 1) краниокаудальное смещение имплантата; 2) латеромедиальное смещение имплантата и медиолатеральное косое стандартное сжатие имплантата. Значительное снижение дозы облучения, достигнутое за счет устранения одного из стандартных видов

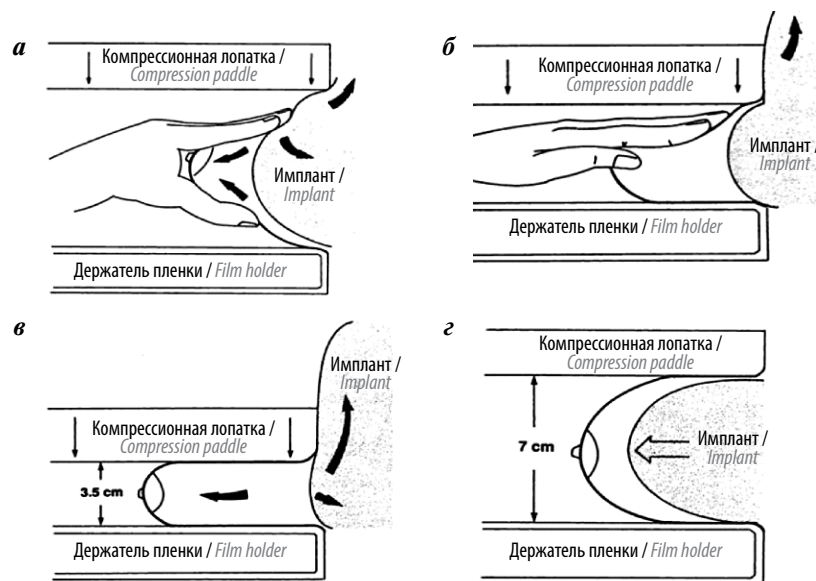


Рис. 1. Модифицированная техника компрессии при наличии грудных имплантатов: а, б — смещение имплантата кзади к грудной стенке при компрессии аппарата; в — ткань молочной железы полностью в «окне» для визуализации, имплантат не визуализируется; г — стандартный краниокаудальный снимок для визуализации ретромаммарного пространства [18]

Fig. 1. Modified compression technique for women with breast implants: а, б — displacement of the implant posteriorly to the chest wall during compression of the device; в — breast tissue is completely in the visualization window; the implant is not visualized; г — standard craniocaudal image to visualize the retromammary space [18]

компрессии имплантата, снижает риск развития радиационно-индуцированного РМЖ [19].

Другим инструментом для скрининга при наличии грудных имплантатов является УЗИ. Преимущества данного метода состоят в отсутствии ионизирующего излучения (бездозовый метод) и риска повреждения имплантата, безболезненности процедуры.

Чувствительность ММГ для верификации РМЖ значительно снижается с увеличением плотности груди [21]. Исследования показывают, что УЗИ может выявлять больше случаев РМЖ, не выявляемых при ММГ, особенно при развитой железистой ткани [22, 23].

Стоит отметить, что для УЗИ требуется линейный высокочастотный датчик свыше 11 МГц. Минусами данного метода являются наличие «немых» зон за имплантатом, наличие эффекта реверберации, зависимость от оператора и малых размеров новообразования, особенно на фоне фиброзно-жировой инволюции, когда опухоль может быть пропущена врачом или принята за доброкачественное новообразование (гелеому).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) или МР-ММГ молочных желез все чаще используется для визуализации молочной железы в рамках скринингового исследования. В источниках литературы чувствительность метода достигала от 88 до 100 % [24, 25]. Ограничения широкого использования МРТ включают клаустрофобию, стоимость исследования, непригод —

ность для пациенток с постоянными металлическими имплантатами.

Помимо визуализации и оценки выявленных новообразований, для установления морфологического диагноза необходимо проведение аспирационной биопсии под контролем стереотаксической установки при выявлении подозрительных кальцинатов или под контролем УЗИ, если новообразование визуализируется при УЗИ. Биопсия под контролем УЗИ является одним из безопасных методов, так как в режиме реального времени позволяет непрерывно визуализировать иглу в процессе введения и взятия материала, тем самым обеспечивая точность и безопасность, снижая риск разрыва имплантата [25, 26]. Биопсия под контролем стереотаксической приставки безопасна после аугментационной маммопластики, хотя часто технически сложнее и в конечном итоге может оказаться менее точной по сравнению с биопсией молочной железы без имплантатов [27]. Таким образом, алгоритм обследования пациенток после аугментационной маммопластики имеет отличия от стандартных методов ведения пациенток.

Цель исследования — проанализировать особенности маммологического обследования у пациенток после аугментации молочных желез имплантатами, прошедших обследование и лечение в маммологической клинике ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России.

Материалы и методы

В 2018–2022 г. в маммологической клинике ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России было обследовано 273 пациентки в возрасте от 21 до 63 лет (средний возраст — $49,0 \pm 7,6$ года) после аугментационной маммопластики. Женщинам были проведены клиническое обследование, УЗИ молочных желез (пациенткам до 40 лет), маммография с последующим УЗИ (пациенткам старше 40 лет). Клиническое обследование включало сбор анамнеза с учетом оценки риска развития наследственных форм РМЖ, осмотр и пальпацию молочных желез, оценку наличия выделений из протоков. Маммографию выполняли в 2 стандартных проекциях: прямой (краниокаудальной, СС) и косой (медиолатеральной, МЛО) с помощью цифровых маммографов Amulet (Fujifilm согр., Япония). Для оценки состояния капсулы имплантата, свободной жидкости в ложе имплантата, аксиллярной области, а также при плотном рентгенологическом фоне (ACR C, D) пациенткам проводили УЗИ молочных желез. УЗИ выполняли по стандартной методике на аппаратах Esoate MyLab ClassC, MyLab Seven, Acuson S200 с использованием мультисекторных линейных датчиков с частотами от 3,0 до 17,0 МГц. При выявлении новообразований категории BI-RADS 3–4 выполняли биопсию под контролем УЗИ или стереотаксической приставки. При выявлении подозрений на внутрипротоковые разрастания по данным цитологического исследования мазков — отпечатков выделений пациенткам выполняли дуктографию.

При подозрении на разрыв имплантата, капсулярную контрактуру или для оценки степени распространенности заболевания пациенткам рекомендовали выполнение МРТ молочных желез с внутривенным контрастированием. МР-ММГ выполняли по стандартной методике на аппаратах Siemens Optima 1.5T с внутривенным контрастированием («Прохэнс», 20 мл).

Пациентки после реконструктивно-пластических операций и последующей симметризирующей операции с помощью имплантата здоровой железы проходили контрольные обследования согласно графику: 1 раз каждые 3 мес после лечения в течение 1 года, каждые 6 мес во 2-й и 3-й годы после операции, далее 1 раз в год.

Результаты

Основными жалобами при обращении к врачу у пациенток после аугментационной маммопластики являлись дискомфорт и чувство болезненности в молочных железах, аксиллярной области — 38 % случаев ($n = 28$). При обследовании данных пациенток в 79 % случаев болезненность была связана с II фазой менструального цикла или фиброзно-кистозными изменениями в молочных железах, в 1 % случаев — с силиконовой лимфаденопатией по данным МРТ. У 20 %

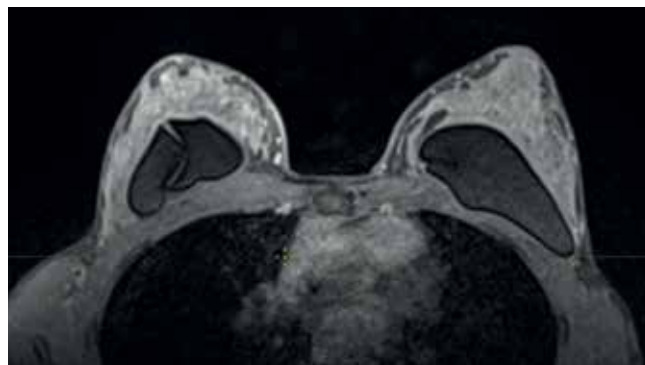


Рис. 2. Магнитно-резонансная маммография. Справа — билатеральный размер относительно контралатерально установленного имплантата уменьшен до 9,8 см (слева до 11,0 см). Фиброзная капсула в задних отделах неравномерно утолщена до 0,4 см

Fig. 2. Magnetic resonance mammography. On the right — the bilateral size relative to the contralaterally installed implant is reduced to 9.8 cm (on the left to 11.0 cm). The fibrous capsule in the posterior sections is unevenly thickened to 0.4 cm

пациенток по данным МРТ были выявлены капсулярная контрактура II–III степени, жидкость вокруг имплантата (рис. 2).

Другой причиной обращения к врачу были жалобы на новообразование или уплотнения в молочных железах — 20 % случаев ($n = 15$). В 63 % случаев вышеуказанные жалобы соответствовали железистой дольке, контуру имплантата, кисте или даже ребрам. В 37 % случаев уплотнение соответствовало новообразованию, причем в 8 % случаев имела место фиброаденома (диагноз был подтвержден тонкоигольной аспирационной биопсией), а в 13 % — РМЖ (рис. 3, 4). Средний возраст пациенток на момент установления диагноза РМЖ составил $38,0 \pm 3,1$ года. При этом время от проведения аугментационной маммопластики до установления диагноза

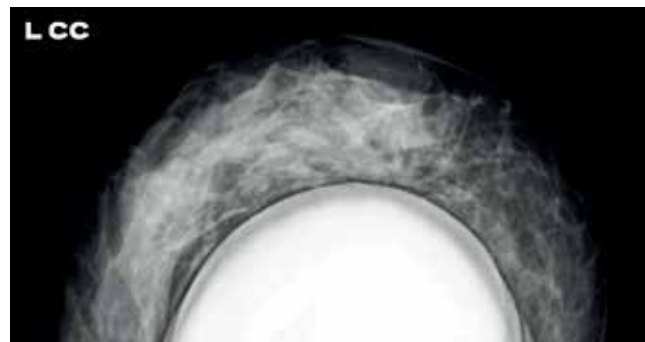


Рис. 3. Маммография левой молочной железы. На границе наружных квадрантов неотчетливо определяется мягкотканый компонент размерами 4,0 × 2,7 см; асимметричный участок фиброзной ткани в ретроареолярной зоне, капсула имплантатов не нарушена, не изменена

Fig. 3. Mammography of the left breast. An indistinct 4.0 × 2.7-cm soft-tissue component is visualized at the border of the outer quadrants; an asymmetric area of fibrous tissue is visualized in the retroareolar zone; the capsule of the implants is intact

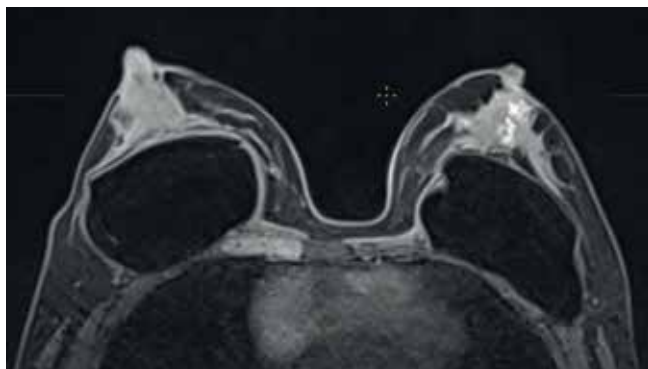


Рис. 4. Магнитно-резонансная маммография. В верхненаружном квадранте и на границе внутренних квадрантов левой молочной железы отмечаются зоны интенсивного накопления парамагнетика, отличные от фона, размерами до $4,1 \times 0,8$ и $3,8 \times 0,5$ см соответственно

Fig. 4. Magnetic resonance mammography. In the upper-outer one, on the border of the inner quadrants of the left mammary gland, there are zones of intense accumulation of paramagnetic substances different from the background, measuring up to 4.1×0.8 cm and up to 3.8×0.5 cm, respectively

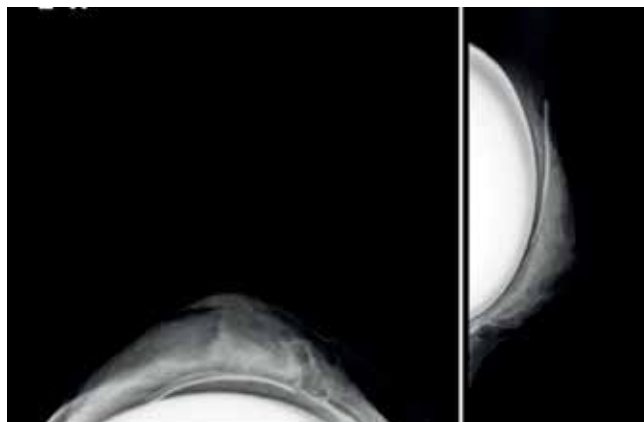


Рис. 5. Маммография левой молочной железы. Слева в тканях железы кпереди и кверху от имплантата наблюдается дополнительное теневобразование линейной формы размерами 55×3 мм (инородное тело?)

Fig. 5. Mammography of the left mammary gland. In the tissues of the mammary gland anterior and superior to the implant there is additional linear shadowing with dimensions of 55×3 mm (foreign body?)

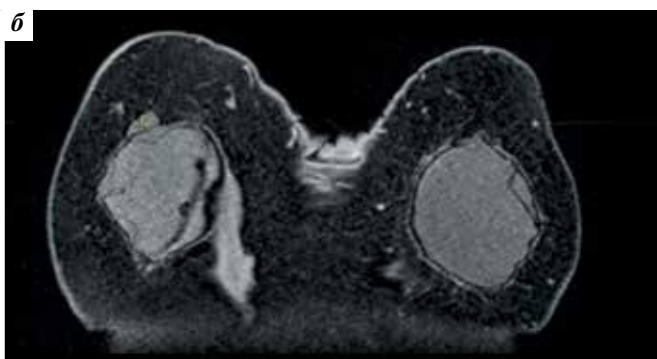
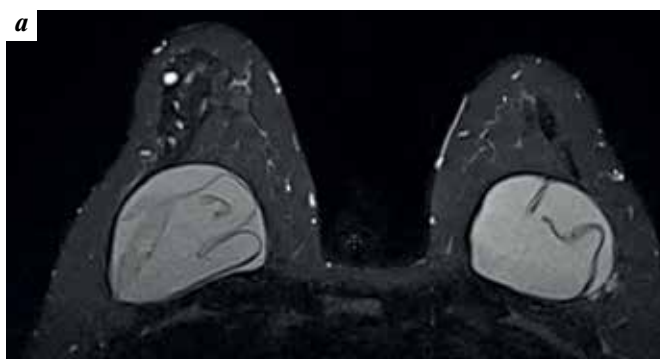


Рис. 6. Магнитно-резонансная маммография, маммография и ультразвуковое исследование пациентки с двусторонним разрывом имплантата. Магнитно-резонансная маммография: справа отмечается четко выраженный симптом Лингвини (а). По верхненаружному контуру имплантата за пределами капсулы определяется овальной формы отграниченный участок с сигналом характерным для силикона, размерами до $1,7 \times 0,9$ см, с минимальным локальным прерыванием капсулы имплантата на этом уровне (б). В структуре левого имплантата на фоне единичных радиальных складок определяются единичные симптомы «петли», подкапсулярной линии и симптом «капли». Маммография, ультразвуковое исследование: тени имплантатов с узурацией контуров, в проекции верхних отделов справа и слева — неровность контуров с выходом содержимого имплантата в окружающие ткани, больше справа (в, г)

Fig. 6. Magnetic resonance mammography, mammography and ultrasound of a patient with bilateral implant rupture. Magnetic resonance mammography: on the right there is a clearly defined “Linguine sign” (a). Along the upper outer contour of the implant, outside the capsule, an oval-shaped delimited area is determined, with a signal characteristic of silicone, measuring up to 1.7×0.9 cm with minimal local interruption of the implant capsule at this level (b). In the structure of the left implant, against the background of single radial folds, single symptoms of a “loop”, subcapsular line, and a “drop” symptom are determined. Mammography, ultrasound: shadows of implants with usurated contours, in the projection of the upper parts on the right and left, uneven contours with the release of the implant contents into the surrounding tissues, more on the right (в, г)



Рис. 7. Пациентка 39 лет. Жалобы на янтарные выделения из левой молочной железы. По данным цитологического исследования мазков-отпечатков: подозрения на внутрипротоковую папиллому. Выполнена дуктография согласно стандартной методике, выявлены множественные пристеночные новообразования, «обрыв» контрастного препарата на расстоянии 0,9 см от соска

Fig. 7. Patient 39 years old. Complaints of amber discharge from the left mammary gland. Cytological examination: suspicion of intraductal papilloma. Ductography was performed according to standard methods: multiple parietal formations and a "break" of the contrast agent at a distance of 0.9 cm from the nipple were identified

составило $5,5 \pm 4,07$ года. У 2 пациенток диагноз РМЖ был установлен в I триместре беременности.

Выход содержимого имплантата при разрыве также сопровождался жалобами на наличие новообразования в молочных железах (8 % случаев). У 4 % пациенток уплотнения являлись сформированными гелеомами или олеогранулемами после операций, а у 1 пациентки выявленное новообразование было неясной этиологии и, вероятнее, соответствовало инородному телу или частично обызвествленной капсуле имплантата (рис. 5).

Разрыв имплантата или его смещение чаще всего является бессимптомным осложнением [28]. При ретро-

спективном анализе данных пациенток лишь у 4 % всех обследованных пациенток с жалобами на изменение формы молочных желез по данным МРТ был подтвержден разрыв имплантата, а у 2,5 % пациенток разрыв имплантата был случайной находкой (рис. 6).

Жалобы на выделения при ретроспективном анализе являлись самой редкой причиной обращения к врачу и имели место всего в 5 % случаев ($n = 4$). Пациенткам было проведено цитологическое исследование мазков — отпечатков выделений, у 3 пациенток выявлены подозрения на внутрипротоковые папилломы. Выполнена дуктография; картина, вероятнее, соответствовала внутрипротоковым разрастаниям (рис. 7).

23 % всех обследованных ($n = 65$) составили пациентки после комплексного лечения злокачественного образования в молочной железе и последующей реконструктивно-пластической операций. Данная группа пациенток проходила контрольные обследования: маммография контралатеральной молочной железы + УЗИ или МР-маммография с внутривенным контрастированием. У 2 пациенток были выявлены метастазы в костях, у 1 пациентки — рецидив в области операции (рис. 8).

Обсуждение

В настоящее время нет корреляции между аугментационной маммопластикой с использованием имплантатов и повышением риска развития РМЖ или отсрочкой установления диагноза рака. Рентгенологическое исследование должно сочетаться с одновременным медицинским клиническим осмотром, а также самообследованием, позволяющим обнаружить опухоли малых размеров. Результаты УЗИ молочной железы сильно зависят от врача, проводящего исследование,

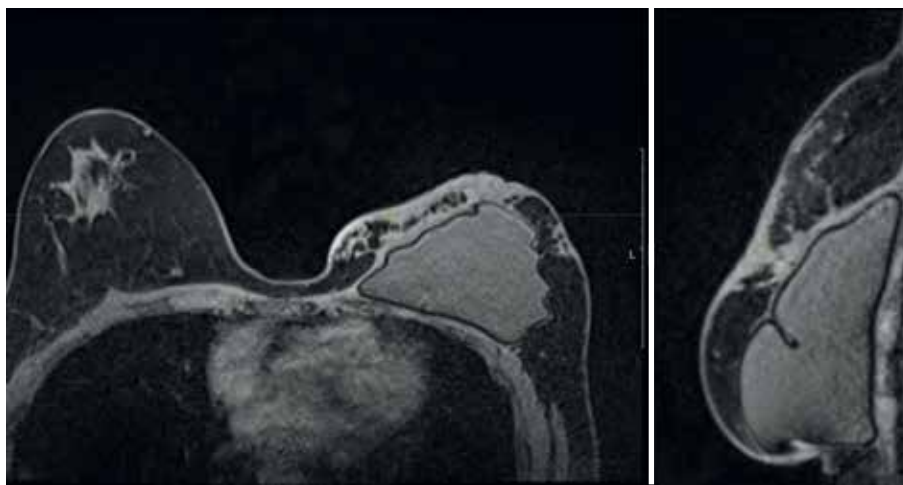


Рис. 8. Магнитно-резонансная маммография. На уровне верхних квадрантов в ложе удаленной левой молочной железы отмечаются отек жировой клетчатки, участки уплотнения неправильной формы и тяжи, неравномерно накапливающие парамагнетик

Fig. 8. Magnetic resonance mammography. At the level of the upper quadrants in the projection of the removed left mammary gland, swelling of the fatty tissue, irregularly shaped areas of compaction and cords unevenly accumulating paramagnetic are noted

и нет точных данных рандомизированных контролируемых исследований для оценки влияния УЗИ молочной железы на показатели смертности от РМЖ. Однако мы рекомендуем проведение УЗИ молочной железы для всех пациенток с имплантатами молочных желез. Высокая стоимость МРТ, трудоемкость и необходимость внутривенного введения контрастного вещества делают ее непригодной для рутинного скрининга молочной железы, и она назначается пациенткам при необходимости дообследования. Данный метод может являться методом выбора после реконструктивно-пластических операций с использованием имплантатов.

Пациенткам, у которых есть радиопрозрачные грудные имплантаты, наполненные соевым маслом, реко-

мендовано удаление данных видов имплантатов. Европейский и международный комитет по контролю качества медицинских технологий и изделий (EQUAM) констатирует, что имплантаты, заполненные соевым маслом, содержат вредные для человеческого организма вещества. К настоящему времени удалена только часть имплантатов с наполнителем из соевого масла. EQUAM подчеркивает необходимость срочного удаления соевых имплантатов.

Выводы

Важно разработать новые стандарты для методов скрининга и диагностики заболеваний молочных желез для женщин после эстетических операций с учетом постоянного прироста заболеваемости РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global survey 2021: Full report and press release in English. Available at: <https://www.isaps.org/discover/about-isaps/global-statistics/reports-and-press-releases/global-survey-2021-full-report-and-press-releases/>.
- Вобля И.Н., Королева Н.В., Мореева Е.Г. Маркетинговый анализ рынка пластической хирургии в России. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2020;28(2):227–33. DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-2-227-233 Voblaya I.N., Koroleva N.V., Moreeva E.G. The marketing analysis of plastic surgery market in Russia. Problemy sotsialnoy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of social hygiene, health care and history of medicine 2020;28(2):227–33. (In Russ.). DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-2-227-233
- Ходорович О.С., Солодкий В.А., Саркисян К.Д. и др. Препекторальная установка имплантата при реконструктивных операциях у больных с диагнозом «рак молочной железы». Пластическая хирургия и эстетическая медицина 2022;(1):32–40. DOI: 10.17116/plast.hirurgia202201132 Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Sarkisyan K.D. et al. Prepectoral implant-based breast reconstruction in patients with breast cancer. Plasticheskaya khirurgiya i esteticheskaya meditsina = Plastic surgery and aesthetic medicine. 2022;(1):32–40. (In Russ.). DOI: 10.17116/plast.hirurgia202201132
- Ходорович О.С., Калинина-Масри А.А., Канахина Л.Б. и др. Реконструктивно-пластические операции с использованием экспандера/имплантата и лучевая терапия при раке молочной железы. Вестник российского научного центра рентгено-радиологии 2020;20(1):1–14. Khodorovich O.S., Kalinina-Masri A.A., Kanakhina L.B. et al. Reconstructive plastic surgery with an expander/implant and radiation therapy for breast cancer. Vestnik rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center of X-ray Radiology 2020;20(1):1–14. (In Russ.)
- Арсланов Х.С., Зикиряходжаев А.Д., Усов Ф.Н. и др. Корректирующие операции и возможные осложнения после реконструктивно-пластических вмешательств на молочной железе. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2015;4(4):12–7. DOI: 10.17116/onkolog20154412-17 Arslanov Kh.S., Zikiryakhodzhayev A.D., Usov F.N. et al. Remedial surgery and possible complications after reconstructive plastic interventions into the breast. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2015;4(4):12–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20154412-17
- Солодкий В.А., Ходорович О.С., Саркисян К.Д. и др. Симметризирующие вмешательства при органосохранных и реконструктивных операциях у больных раком молочной железы. Вестник Российского научного центра рентгено-радиологии 2019;19(2):52–63. Solodkiy V.A., Khodorovich O.S., Sarkisyan K.D. et al. Symmetrizing interventions in conservative and reconstructive operations in patients with breast cancer. Vestnik rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center of X-ray Radiology 2019;19(2):52–63. (In Russ.)
- Hoshaw S.J., Klein P.J., Clark B. et al. Breast implants and cancer: Causation, delayed detection, and survival. Plast Reconstr Surg 2001;107:1393–407. DOI: 10.1097/00006534-200105000-00012
- Tuli R., Flynn R., Brill K. et al. Diagnosis, treatment, and management of breast cancer in previously augmented women. Breast J 2006;12:343–8. DOI: 10.1111/j.1075-122X.2006.00273.x
- Noels E., Lapid O., Lindeman J. et al. Breast implants and the risk of breast cancer: A meta-analysis of cohort studies. Aesthet Surg 2015;35(1):55–62. DOI: 10.1093/asj/sju006
- Ходорович О.С., Солодкий В.А., Калинина-Масри А.А. и др. Рак молочной железы у пациенток после аугментации имплантатами. Вопросы онкологии 2021;(4):518–24. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-518-524 Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Kalinina-Masri A.A. et al. Breast cancer in patients after augmentation with implants. Voprosy onkologii = Oncology issues 2021;(4):518–24. (In Russ.)
- Gidengil C., Predmore Z., Mattke S. et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: A systematic review. Plast Reconstr Surg 2015;135(3):713–20. DOI: 10.1097/prs.0000000000001037
- Meuniera A., Tristant H., Sinna R., Delay R. Mammary implants and breast cancer. Ann Chir Plast Esthet 2005;50(5):595–604. DOI: 10.1016/j.anplas.2005.07.015
- Skinner K.A., Silberman H., Dougherty W. et al. Breast cancer after augmentation mammoplasty. Ann Surg Oncol 2001;8(2):138–44.
- Tristant H., Hazebrucq V., Lucidarme O. Lésions infracliniques et prothèses mammaires. Étude de 30 cancers sur prothèses. J Le Sein 1999;9(4):237–46.
- Rintala A.E., Svinhufvud U.M. Effect of augmentation mammoplasty on mammography and thermography. Plast Reconstr Surg 1974;54:390–6.
- Gumucio C.A., Pin P., Young V.L. et al. The effect of breast implants on the radiographic detection of microcalcification and soft-tissue masses. Plast Reconstr Surg 1989;84:772–8.

17. McIntosh S.A., Horgan K. Augmentation mammoplasty: Effect on diagnosis of breast cancer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007;61(2):124–9. DOI: 10.1016/j.bjps.2007.06.035
18. Eklund G.W., Busby R.C., Miller S.H. et al. Improved imaging of the augmented breast. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:469–73.
19. Smathers R.L., Boone J.M., Lee L.J. et al. Radiation dose reduction for augmentation mammography. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1414–21.
20. Fajardo L.L., Harvey J.A., McAleese K.A. et al. Breast cancer diagnosis in women with subglandular silicone gel filled augmentation implants. *Radiology* 1995;194:859–62.
21. Kolb T.M., Lichy J., Newhouse J.H. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: An analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225:165–75.
22. Kaplan S.S. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 2001;221:641–9.
23. Gordon P.B., Goldenberg S.L. Malignant breast masses detected only by ultrasound: A retrospective review. *Cancer* 1995;76:626–30.
24. Lewis-Jones H.G., Whitehouse G.H., Leinster S.J. The role of magnetic resonance imaging in the assessment of local recurrent breast carcinoma. *Clin Radiol* 1991;43:197–204.
25. Orel S.G., Schnall M.D., LiVolsi V.A. et al. Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1994;190(2):485–93. DOI: 10.1148/radiology.190.2.8284404
26. Uematsu T. Screening and diagnosis of breast cancer in augmented women. *Breast Cancer* 2008;15:159–64. DOI: 10.1007/s12282-008-0036-1
27. Lannin D.R., Ponn T., Andrejeva L. et al. Should all breast cancers be diagnosed by needle biopsy? *Am J Surg* 2006;192:450–4.
28. Jackman R.J., Lamm R.L. Stereotactic histologic biopsy in breasts with implants. *Radiology* 2002;222:157–64. DOI: 10.1148/radiol.2221010231
29. Gorczyca D.P., Gorczyca S.M., Gorczyca K.L. The diagnosis of silicone breast implant rupture. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:49–61. DOI: 10.1097/01.prs.0000286569.45745.6a

Вклад авторов

В.А. Солодкий, О.С. Ходорович: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
Т.В. Шерстнева: получение данных для анализа, анализ полученных данных на диагностическом этапе;
Л.Б. Канахина: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных на диагностическом этапе;
Ш.М. Дибирова: выбор и оформление иллюстраций к статье, работа над обзором литературы.

Authors' contributions

V.A. Solodkiy, O.S. Khodorovich: development of the study design, analysis of the data obtained;
T.V. Sherstneva: obtaining data for analysis, analyzing the obtained data at the diagnostic stage;
L.B. Kanakhina: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained at the diagnostic stage;
Sh.M. Dibirova: selection and design of illustrations for the article, work on the literature review.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.С. Ходорович / O.S. Khodorovich: <https://doi.org/0000-0002-6014-4597>
В.А. Солодкий / V.A. Solodkiy: <https://doi.org/0000-0002-1641-6452>
Т.В. Шерстнева / T.V. Sherstneva: <https://doi.org/0000-0002-3261-0984>
Л.Б. Канахина / L.B. Kanakhina: <https://doi.org/0000-0003-0260-1478>
Ш.М. Дибирова / Sh.M. Dibirova: <https://doi.org/0000-0001-9657-7776>

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 «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Russian Scientific Center of X-ray Radiology, Ministry of Health of Russia. The patients signed written informed consent to the publication of their data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-63-74>

Предиктивные и прогностические маркеры клинического течения раннего и местно-распространенного *PIK3CA*-ассоциированного люминального HER2-отрицательного рака молочной железы

А.И. Стукань¹⁻³, Т.Ю. Семиглазова^{3,4}, С.И. Кутукова^{5,6}, В.А. Порханов^{1,7}, В.Н. Бодня^{1,7},
Е.Н. Имянитов^{3,4}, В.В. Антипова^{1,8}, З.К. Хачмамук⁸, О.Ю. Чухрай⁸, С.Д. Максименко⁸

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

²ГБУЗ «Городская поликлиника №4 г. Краснодара» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350000 Краснодар, ул. Гоголя, 91;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁶СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56;

⁷ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350086 Краснодар, ул. 1 Мая, 167;

⁸ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Введение. Данные о прогностической роли мутации *PIK3CA* при гормон-рецептор-положительном (ГР+) HER2-отрицательном (HER2-) раке молочной железы (РМЖ) противоречивы, тем не менее в литературе имеются указания на ее негативную предиктивную и прогностическую значимость. Это диктует необходимость раннего генетического тестирования опухоли больных РМЖ для прогнозирования клинического течения, подбора варианта первичной терапии и индивидуализации в системном лечении при прогрессировании заболевания. Изучение регуляции клеточного цикла опухолевой клетки, а также взаимосвязи между генетическими маркерами, инфильтрацией опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) и субпопуляциями иммунных клеток стратегически важно для поиска мишеней лекарственной терапии.

Цель настоящего исследования — поиск предиктивных и прогностических маркеров клинического течения *PIK3CA*-ассоциированного ГР+ HER2- РМЖ.

Материалы и методы. Проанализированы клиничко-морфологические и молекулярные особенности опухоли 101 больного РМЖ с мутациями *PIK3CA* (100 женщин и 1 мужчина). Ранний и местно-распространенный ГР+ HER2- РМЖ представлен в 81 % случаев, среди которых неоадьювантная полихимиотерапия (НАПХТ) проведена у 28 % больных. Первично метастатическое заболевание выявлено в 17 % случаев. На срезах с парафиновых блоков проводилось иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител к рецепторам эстрогена, рецепторам прогестерона, HER2, Ki-67, CD8, CD4, CD68, CD163, Bcl-2, p53, cyclin D1. TILs оценены при окраске гематоксилином и эозином в стромальном компоненте опухоли. Оценена корреляция клиничко-морфологических параметров с типом мутации и клиническими исходами лечения больных ранним и местно-распространенным ГР+ HER- РМЖ. Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v. 22.

Результаты. При РМЖ с мутацией *PIK3CA* выявлен низкий уровень инфильтрации TILs (1 балл), который не различается в зависимости от наличия мутаций в экзонах 20 и 9 ($p > 0,05$). Тем не менее для мутации E545K характерен более высокий уровень TILs (2 балла) ($p = 0,05$). Уровни Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+ статистически значимо выше при мутациях в экзоне 20 в сравнении с экзоном 9 гена *PIK3CA* ($p = 0,017$ и $0,013$ соответственно). При этом в сравнении

с другими мутациями более высоким уровнем экспрессии CD4 и CD8 характеризовались опухоли при мутациях H1047R и E545K ($p < 0,05$). Вне зависимости от мутированного экзона выявлен высокий уровень CD68+ опухоль-ассоциированных макрофагов (Me = 80 %) за счет фракции CD163+ иммуносупрессивных M2-поляризованных опухоль-ассоциированных макрофагов (Me = 70 %). Особенности регуляции клеточного цикла PIK3CA-мутированного РМЖ являются высокий уровень экспрессии cyclin D1, отсутствие экспрессии p53 и положительная экспрессия антиапоптотического маркера Bcl-2. Медиана выживаемости без проявлений заболевания при раннем и местно-распространенном ГР+ HER2– РМЖ с мутацией PIK3CA составила 36 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 24,720–47,280). Риск прогрессирования повышалось проведение НАПХТ (отношение рисков 3,389; 95 % ДИ 1,530–7,504; $p = 0,003$). Снижали риск прогрессирования возраст младше 49 лет (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,30–0,96; $p = 0,0359$) и отсутствие экспрессии антиапоптотического маркера Bcl-2 (ОР 0,36; 95 % ДИ 0,14–0,97; $p = 0,0425$). **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о том, что РМЖ с мутацией PIK3CA является своеобразным биологическим подтипом ГР+ HER2– РМЖ, при котором показано отсутствие существенной эффективности НАПХТ, вероятно ввиду иммуносупрессивного микроокружения и низкого уровня TILs. При этом преобладающей популяцией были M2-поляризованные опухоль-ассоциированные макрофаги. Более того, назначение НАПХТ и положительная экспрессия Bcl-2 снижают выживаемость без проявлений заболевания, что можно объяснить возможным эффектом повышения инвазивности и миграционного потенциала опухолевой клетки. Важно продолжить изучение выявленных клинико-морфологических прогностических маркеров при планировании и разработке новых стратегий терапии раннего и метастатического ГР+ HER2– РМЖ с мутацией PIK3CA, а также использования специфичной таргетной терапии на более ранних этапах метастазирования опухоли.

Ключевые слова: рак молочной железы, прогностические маркеры, мутация PIK3CA

Для цитирования: Стукань А.И., Семиглазова Т.Ю., Кутукова С.И. и др. Препредиктивные и прогностические маркеры клинического течения раннего и местно-распространенного PIK3CA-ассоциированного люминального HER2-отрицательного рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):63–74. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-63-74>

Predictive and prognostic features of early and locally advanced PIK3CA-mutated luminal HER2-negative breast cancer

A.I. Stukan^{1–3}, T. Yu. Semiglazova^{3, 4}, S.I. Kutukova^{5, 6}, V.A. Porkhanov^{1, 7}, V.N. Bodnya^{1, 7}, E.N. Imyanitor^{3, 4}, V.V. Antipova^{1, 8}, Z.K. Khachmamuk⁸, O. Yu. Chukhray⁸, S.D. Maksimenko⁸

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofanina Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

²City Polyclinic No. 4 of Krasnodar, Ministry of Health of Krasnodar region; 91 Gogolya St., Krasnodar 350000, Russia;

³N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁵I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁶City Clinical Oncology Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

⁷Research Institute, S.V. Ochapovskiy Regional Clinical Hospital No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 167 I-go Maya St., Krasnodar 350086, Russia;

⁸Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia

Contacts: Anastasiya Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

Background. Data on the prognostic role of the PIK3CA mutation in hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2–) breast cancer (BC) are contradictory; nevertheless, there are indications of its negative predictive and prognostic significance. This dictates the need for early genetic testing of BC to predict the clinical course, select a primary therapy option and individualize systemic treatment with disease progression. Investigation of regulation of the tumor cell cycle, as well as the relationship between genetic markers, infiltration of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and subpopulations of immune cells is strategically important for the search for drug therapy targets.

Aim. To search for predictive and prognostic markers of the clinical course of PIK3CA-associated HR+ HER2– BC.

Materials and methods. The clinical, morphological and molecular features of the tumor of 101 BC patients with PIK3CA mutations (100 women and 1 man) were analyzed. Early and locally advanced HR+ HER2– BC is present in 81 % of cases, where neoadjuvant chemotherapy (NAPCT) was performed in 28 % of patients. Primary metastatic disease was detected in 17 % of cases. An immunohistochemical evaluation was performed on sections from paraffin blocks using monoclonal antibodies to estrogen receptors, progesterone receptors, HER2, Ki-67, CD8, CD4, CD68, CD163, Bcl-2, p53, cyclin D1. TILs were evaluated when stained with hematoxylin and eosin. TILs were evaluated in the stromal component

of the tumor. The correlation of clinical and morphological parameters with the type of mutation and clinical outcomes of treatment of patients with early and locally advanced HR+ HER2– BC was evaluated. The statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics v. 22 statistical package.

Results. In BC with the *PIK3CA* mutation, a low level of TILs infiltration was detected (1 point), which does not differ depending on the presence of mutations in exon 20 and exon 9 ($p > 0.05$). However, the E545K mutation is characterized by a higher TILs level (2 points) ($p = 0.05$). CD4+ T-TILs and CD8+ T-TILs levels are statistically significantly higher with mutations in exon 20 compared to exon 9 of the *PIK3CA* gene ($p = 0.017$ and 0.013 , respectively). At the same time, in comparison with other mutations, tumors with H1047R and E545K mutations ($p = 0.05$) were characterized by a higher level of CD4 and CD8 expression. Regardless of the mutated exon, a high level of CD68+ tumor-associated macrophages ($Me = 80\%$), was detected due to the CD163+ fraction of immunosuppressive M2-polarized tumor-associated macrophages ($Me = 70\%$). A feature of the regulation of the *PIK3CA*-mutated BC cell cycle is the high level of cyclin D1 expression, the absence of p53 expression and the positive expression of the antiapoptotic marker Bcl-2. The median disease-free survival in early and locally advanced HR+ HER2– BC with the *PIK3CA* mutation was 36 months (95 % confidence interval (CI) 24.720–47.280). The risk of progression was increased by NAPCT (hazard ratio 3.389; 95 % CI 1.530–7.504; $p = 0.003$). The risk of progression was reduced by age younger than 49 years (hazard ratio 0.54; 95 % CI 0.30–0.96; $p = 0.0359$) and the absence of expression of the antiapoptotic marker Bcl-2 (hazard ratio 0.36; 95 % CI 0.14–0.97; $p = 0.0425$).

Conclusion. The data obtained indicate that BC with the *PIK3CA* mutation is a kind of biological subtype of HR+ HER2– BC, which shows the lack of significant efficacy of NAPCT, probably due to the immunosuppressive microenvironment and low TILs levels. At the same time, the predominant population was M2-polarized tumor-associated macrophages. Moreover, the administration of NAPCT and the positive expression of Bcl-2 reduce disease-free survival, which can be explained by the possible effect of increasing the invasiveness and migration potential of the tumor cell. It is important to continue investigation of identified clinical and morphological prognostic markers when planning and developing new strategies for the treatment of early and metastatic HR+ HER2– BC with the *PIK3CA* mutation, as well as the use of specific targeted therapy at early metastatic disease.

Keywords: breast cancer, prognostic markers, *PIK3CA* mutation

For citation: Stukan A.I., Semiglazova T.Yu., Kutukova S.I. et al. Predictive and prognostic features of early and locally advanced *PIK3CA*-mutated luminal HER2-negative breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(4):63–74. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-63-74>

Введение

Мутации гена *PIK3CA*, кодирующего каталитическую субъединицу p110 α фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), являются наиболее частыми событиями при различных онкологических заболеваниях, включая все суррогатные подтипы рака молочной железы (РМЖ). Киназа PI3K выполняет основную функцию в нисходящем сигнальном пути рецептора тирозинкиназ (RTKs), участвуя в регуляции клеточного цикла, пролиферации, росте, дифференцировке, миграции и выживании клетки [1, 2]. Частота выявления мутации при РМЖ, по данным ряда авторов, варьирует в интервале 21–34 %. Наиболее частые миссенс-мутации приводят к заменам аминокислотных остатков E542 и E545 на лизин в хеликазном домене и H1047 на аргинин в киназном домене, что влияет на повышение активности PI3K [1, 3–6].

Данные о прогностической роли мутации *PIK3CA* противоречивы, ввиду чего ее наличие рассматривается как мишень таргетной терапии, но не всегда как биомаркер. При РМЖ показана как положительная, так и отрицательная корреляция между наличием мутации и общей выживаемостью, а также временем без проявления заболевания. Однако больше данных свидетельствуют в пользу негативной предиктивной

и прогностической роли мутации, что диктует необходимость раннего тестирования опухоли больных для прогнозирования клинического течения и подбора варианта первичной терапии и паллиативного лечения [7–11].

Немаловажное предиктивное и прогностическое значение при РМЖ имеют опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs). При этом не существует единого мнения о причинах различий роли TILs внутри группы гормон-рецептор-положительного (ГР+) HER2-отрицательного (HER2–) РМЖ. Возможным объяснением может служить наличие разных генетических нарушений в опухолевых клетках, что способно влиять на иммунный ландшафт опухоли. Изучение взаимосвязи между генетическими маркерами люминального HER2– РМЖ и инфильтрацией TILs со специфическими субпопуляциями иммунных клеток критически важно для разработки дизайна клинических исследований по изучению новых стратегий терапии РМЖ и комбинаций таргетной терапии совместно с иммуномодулирующими препаратами. Более полное понимание прогностической роли субпопуляций иммунных клеток, их предиктивной значимости в эффективности эндокринотерапии и их взаимосвязи с активацией PI3K поможет в выборе и разработке оптимальной стратегии терапии РМЖ.

Цель настоящего исследования — поиск предиктивных и прогностических маркеров клинического течения *PIK3CA*-ассоциированного ГР+ HER2– РМЖ.

Материалы и методы

В ретропроспективное наблюдательное исследование (одобрено комитетом по биомедицинской этике, протокол № 87 от 24 марта 2020 г.) включен 101 больной РМЖ.

Критерии включения:

- 1) ранний, местно-распространенный или метастатический РМЖ;
- 2) выявленные мутации в гене *PIK3CA*;
- 3) возраст старше 18 лет.

Основным критерием исключения являлось неудовлетворительное качество гистологического материала или его отсутствие.

На срезах с парафиновых блоков проводилось иммуногистохимическое исследование на иммуногистоестейнере ThermoScientific с использованием моноклональных антител к рецепторам эстрогена (clone SP1, Novocastra (Leica)), рецепторам прогестерона (clone 1E2, Novocastra (Leica)), HER2 (clone 4B5, Roche (Ventana)), Ki-67 (clone SP6 LabVision, 1:400), CD8 (clone, 1448 DBS, 1:100), CD4 (clone 4B12 Dako, 1:50), CD68 (clone KP1 DBS, 1:100), CD163 (clone 10D6 DBS, 1:200), Bcl-2 (clone 6072851 Leica, 1:50), p53 (clone 6066511 LabVision, 1:100), cyclin D1 (clone QR022, 1:25) и системы визуализации Histofine Universal Immuno-peroxidase Polymer, Anti-Mouse and -Rabbit. TILs оценены при окраске гематоксилином и эозином в стромальном компоненте опухоли: в строме учитывался процент площади, занимаемой мононуклеарными воспалительными клетками от общей внутриопухолевой области стромы. При подсчете иммунных клеток учитывались лимфоидные и гистиоцитарные элементы, непосредственно контактирующие с опухолевыми клетками и расположенные в строме опухоли. Перитуморальный лимфоидный инфильтрат не учитывался. Использовались 3 категории инфильтрации: низкая, 1 балл (0–10 %), промежуточная, 2 балла (11–49 %) и высокая, 3 балла (50–100 %) [5]. Уровень хелперных Т-лимфоцитов (Т-ЛФ) оценен по маркеру CD4, цитотоксических Т-ЛФ — по маркеру CD8. Экспрессия CD68 оценена как маркер M1- и M2-поляризованных опухоль-ассоциированных макрофагов (OAM), CD163 — как маркер M2-OAM. Значения экспрессии маркеров CD4, CD8, CD68, CD163 оценены как доля (%) окрашенных клеток от числа мононуклеарных иммунных клеток, расположенных интратуморально и стромально (100 %). Значения экспрессии маркеров cyclin D1, p53, Bcl-2 оценены как доля (%) окрашенных опухолевых клеток.

Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v. 22.

Применены параметрические и непараметрические описательные статистики, оценены средние величины со стандартным отклонением и медианы с интерквартильным размахом. В условиях нормального распределения признака в соответствии с тестом Колмогорова–Смирнова при сравнительном анализе средних значений применялся *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. В ином случае применялся метод непараметрического анализа (U-критерий Манна–Уитни). С помощью анализа таблиц сопряженности оценена зависимость исходов от факторов риска. В данных случаях статистическая достоверность корреляции изучалась с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. В случаях, предусмотренных статистическим анализом, использован метод расчета критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Влияние факторов на клинические исходы оценены методом одно- и многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Проанализирована выживаемость без проявлений заболевания (ВБПЗ), включившая локорегионарные рецидивы и отдаленное метастазирование согласно стандартной методике определения конечных точек в исследованиях эффективности адъювантной терапии РМЖ (The STEEP System). Для оценки ВБПЗ использован метод построения кривых Каплана–Мейера, а для оценки статистической значимости различий в зависимости от факторов риска прогрессирования применен логарифмический ранговый критерий (*log-rank*-тест)

Результаты

В исследуемую когорту вошли данные 101 больной РМЖ (100 женщин и 1 мужчина). Ранний РМЖ составил 57 % случаев, местно-распространенный — 26 %, метастатический — 17 %. Возраст пациентов варьировал от 34 до 71 года, средний возраст составил $49,54 \pm 8,90$ года (95 % доверительный интервал (ДИ) 47,79–51,30).

Данные о наличии мутации гена *PIK3CA* известны у 101 пациента, при этом тип мутации из медицинской документации известен у 96 пациентов. Наиболее часто выявлены мутации в киназном домене (экзон 20) — 56 % с частотой H1047R-мутации 48 %. Вторая по частоте встречаемости — мутация E545K (18,7 %). Пременопаузальный статус на момент установления диагноза выявлен у 59 (58 %) пациенток. По распространенности преобладали ранние формы заболевания (57 %) с частотой выявления II стадии заболевания 41 %; частота III стадии составила 25 %. В целом первично операбельный РМЖ (T1–3N0–1M0) был представлен в большинстве случаев. Первично метастатическое заболевание выявлено у 17 (16,8 %) пациентов. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов и HER2-статус первичной опухоли известны у 94 пациентов. В первичной

опухоли HER20 статус выявлен у 53 % пациентов, при этом HER2low (1+ и 2+) установлен почти у половины больных (45,7 %). Данные об остальных 7 пациентах неизвестны ввиду давности выявления опухоли. Тем не менее при прогрессировании и биопсии метастатического очага установлен люминальный HER-РМЖ. TILs оценены у 31 пациента. Наиболее часто выявлялись отрицательные TILs (1 балл) – 74 %. Общая клиничко-морфологическая характеристика и молекулярно-генетический профиль опухоли и больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

При анализе подходов к лекарственному лечению учитывались больные ранним и местно-распространенным ГР+ HER2– РМЖ ($n = 81$). Исключены больные первично метастатическим ($n = 17$), HER2-положительным ($n = 1$) и трижды отрицательным РМЖ

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование ($n = 101$)

Table 1. General characteristics of patients included in the study ($n = 101$)

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Пол: Sex: женщины/мужчины females/males	100 (99,0)/1 (1,0)
Первичная распространенность: Tumor spread: T1/T2/T3/T4 N0/N1/N2/N3/Nx	33 (33,0)/44 (44,0)/ 4 (4,0)/20 (20,0) 33 (33,0)/43 (43,0)/ 17 (17,0)/1 (1,0)/7 (7,0)
Стадия заболевания: Disease stage: IA (T1N0M0)/IB (T0– 1N1miM0)/IIA (T0–1N1M0, T2N0M0) IIB T2N1M0/T3N0M0 IIIA T0–2N2M0/ T3N1M0/T3N2M0 IIIB T4N0–2M0 IIIC T1–4N3M0 IV T1–4N0–3M1	17 (17,0)/0/22 (22,0) 19 (19,0) 14 (14,0) 11 (11,0) 1 (1,0) 17 (17,0)
Суррогатный тип первичной опухоли: Surrogate type of the primary tumor: люминальный A luminal A люминальный B luminal B HER2 3+ трижды негативный triple-negative слабо эстроген-рецептор- положительный (1–10 %) low estrogen receptor-positive (1–10 %) неизвестен unknown	59 (58,42) 31 (30,69) 1 (0,99) 2 (1,98) 1 (0,99) 7 (6,93)

Степень дифференцировки первичной опухоли: Primary tumor grade: известна/неизвестна known/unknown G ₁ /G ₂ /G ₃	47 (46,5)/54 (53,5) 7 (14,5)/28 (60)/12 (25,5)
HER2-статус первичной опухоли: HER2-status of the primary tumor: 0/1+, 2+/3+	50 (59,5)/43 (39,5)/1 (1,0)
Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs) ($n = 31$), баллы: Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) ($n = 31$), score: 1/2/3	23 (74,0)/8 (26,0)/0
Менопаузальный статус: Menopausal status: пременопауза/постменопауза premenopause/postmenopause	59 (58,4)/42 (41,6)
Мутации PIK3CA ($n = 96$): PIK3CA mutations ($n = 96$): киназный домен (экзон 20) kinase domain (exon 20) H1047R/H1047L/H1047X/ H4047Y хеликазный домен (экзон 9) helicase domain (exon 9) E545A/E545K/E542K экзон 7 exon 7 C420R двойные мутации double mutations H1047R + C420R/H1047R + CDH1/H1047R + R573Q/H1047R + P421S	54 (56,0) 46 (85,0)/6 (11,0)/ 1 (2,0)/1 (2,0) 35 (37,0) 2 (6,0)/18 (51,0)/15 (43,0) 3 (3,0) 4 (4,0) 1 (25,0)/1 (25,0)/ 1 (25,0)/1 (25,0)

($n = 2$). Неоадьювантная терапия назначена 23 пациентам. Показания к неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) при II стадии и T3N1 чаще всего определялись невозможностью выполнения органосохраняющей операции. Ввиду включения пациентов в основном с прогрессированием заболевания терапия первичного заболевания, по данным медицинской документации, проводилась согласно клиническим рекомендациям и локальной практике на момент установления диагноза. В 74 % случаев назначалась комбинация АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 21 день). При этом ни в одном случае не выявлен полный патоморфологический ответ. Адьювантная полихимиотерапия проводилась у 60 % пациентов, с назначением комбинации АС в 94 % случаев. В послеоперационном периоде дистанционная лучевая терапия проведена более чем в 70 % случаев. На момент сбора данных прогрессирование заболевания в виде локорегионарных рецидивов

Таблица 2. Подходы к первичному лечению PIK3CA-мутированного гормон-рецептор-положительного HER2-отрицательного рака молочной железы ($n = 81$)**Table 2.** Approaches to the first-line treatment of PIK3CA-mutated hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer ($n = 81$)

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
НАПХТ: NAPCT: проводилась/не проводилась yes/no	23 (28,4)/58 (71,6)
Схема НАПХТ ($n = 23$): NAPCT regimen ($n = 23$): 3–6 AC/4DC/4AC + 12P или 4D 3–6 AC/4DC/4AC + 12P or 4D	17 (74,0)/1 (4,3)/5 (21,7)
Ответ опухоли на НАПХТ ($n = 23$): Tumor response to NAPCT ($n = 23$): pCR (полный патоморфологический ответ) выявлен/не выявлен pCR (pathologic complete response) detected/not detected RCB 0–1/RCB 2/RCB 3/прогрессирование RCB 0–1/RCB 2/RCB 3/progression	0/23 (100) 0/3 (13,0)/6 (26,0)/1 (4,3)
Объем оперативного лечения: Volume of surgery: резекция молочной железы/мастэктомия breast resection/mastectomy	37 (45,7)/44 (54,3)
Дистанционная лучевая терапия: External beam radiotherapy: неоадъювантная/адъювантная/интраоперационная/не проводилась neoadjuvant/adjuvant/intraoperative/none	1 (1,2)/58 (71,6)/1 (1,2)/21 (26,0)
АПХТ: APCT: не проводилась/проводилась no/yes	32 (39,5)/49 (60,5)
Схемы АПХТ ($n = 49$): APCT regimen ($n = 49$): 3–6 AC/4D/4AC + 12P	46 (94,0)/2 (4,0)/1 (2,0)
Адъювантная гормонотерапия: Adjuvant hormone therapy: тамоксифен/ингибиторы ароматазы/не проводилась tamoxifen/aromatase inhibitors/none	66 (81,5)/12 (14,8)/3 (7,0)
Овариальная супрессия: Ovarian suppression: лекарственная (аЛГРГ)/хирургическая/не проводилась pharmacological (aLHRH)/surgical/none	11 (13,5)/2 (2,5)/68 (84,0)
Локорегионарные рецидивы и отдаленное метастазирование (прогрессирование) при раннем и местно-распространенном раке молочной железы: Locoregional relapses and distant metastasis (progression) in early and locally advanced breast cancer: установлены/не установлены identified/not identified	53 (65,4)/28 (34,5)

Примечание. НАПХТ – неоадъювантная полихимиотерапия; АПХТ – адъювантная полихимиотерапия; аЛГРГ – агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона.

Note. NAPCT – neoadjuvant polychemotherapy; APCT – adjuvant polychemotherapy; aLHRH – luteinizing hormone releasing hormone agonists.

и отдаленного метастазирования выявлено у 65 % пациентов (табл. 2).

Оценка некоторых показателей, характеризующих иммунное опухолевое микроокружение, выполнена

у 31 пациентки с люминальным HER2– РМЖ любой распространенности. В общей группе уровень TILs не различается в зависимости от мутаций в экзонах 20 и 9 ($p > 0,05$), отмечается отрицательный уровень

Таблица 3. Иммуногистохимические характеристики факторов, характеризующих опухолевое иммунное микроокружение и регуляцию клеточного цикла *PIK3CA*-мутированного рака молочной железы**Table 3.** Immunohistochemical markers characterizing the tumor immune microenvironment and regulation of the cell cycle in *PIK3CA*-mutated breast cancer

Показатель Parameter	В общей группе In the entire group	Экзон 20 vs экзон 9 Exon 20 vs exon 9	<i>p</i>	Мутация E545K vs другие мутации E545K mutation vs other mutations	<i>p</i>	Мутация H1047R vs другие мутации H1047R mutation vs other mutations	<i>p</i>
TILs, Me % (Q25–Q75)	5,00 (3,00–11,50)	5 (3–5)/ 8,5 (3–15)	0,141	13,5 (4–15)/ 5 (3,00–9,25)	0,05	4 (3,0–12,5)/ 7 (3,5–14,0)	0,262
CD4, Me % (Q25–Q75)	10,00 (3,50–40,00)	10 (5–47)/ 12,5 (2,5–40,0)	0,017	32,5 (7,25–55,00)/ 7,5 (3,00–38,75)	0,043	32,5 (6,25–55,00)/ 12,5 (3–40)	0,046
CD8, Me % (Q25–Q75)	5,00 (1,00–13,75)	5 (1,0–22,5)/ 5 (1,00–16,25)	0,013	10 (5–20)/ 4 (1–25)	0,043	6,5 (1,0–33,7)/ 5 (1–18)	0,036
CD68, Me % (Q25–Q75)	80,00 (70,00–90,00)	80 (80–90)/ 77,5 (67,5–90,0)	0,594	75 (47,5–87,5)/ 85 (76–90)	0,735	90 (80–90)/ 80 (70–90)	0,572
CD163, Me % (Q25–Q75)	70,00 (60,00–80,00)	70 (60,0–82,5)/ 62,5 (60–80)	0,488	67,5 (60,0–87,5)/ 70 (60–73)	0,707	70 (60–83)/ 67 (60–87)	0,277
Bcl-2, Me % (Q25–Q75)	20,00 (0–100,00)	20 (0–65)/ 20 (0–77,5)	1	20 (0–70)/ 20 (0–100)	0,801	20 (1,25–82,00)/ 20 (0–92)	0,262
Cyclin D1, Me % (Q25–Q75)	90,00 (62,50– 100,00)	70 (32,5–100)/ 90 (67,5–100)	0,829	70 (60–90)/ 97 (70–100)	0,101	70 (8,7–100)/ 90 (70–100)	0,262
p53, Me % (Q25–Q75)	0	0	0,926	0	0,958	0	0,958

инфильтрации TILs (1 балл). Тем не менее для мутации E545K характерен более высокий уровень TILs (2 балла) ($p = 0,05$), в то время как опухоли с мутацией H1047R демонстрируют такой же уровень TILs, как при остальных мутациях гена ($p = 0,262$). Уровни CD4+ Т-ЛФ и CD8+ Т-ЛФ статистически значимо выше при мутации в экзоне 20 ($p = 0,107$ и $0,013$ соответственно). При этом мутация H1047R характеризовалась более высоким уровнем CD4 и CD8 ($p = 0,046$ и $0,036$ соответственно). Тем не менее мутация 9-го экзона E545K в сравнении с другими демонстрировала более высокие уровни экспрессии CD4 и CD8 ($p = 0,043$ и $0,043$ соответственно). Вне зависимости от мутированного экзона большее процентное соотношение TILs связано с инфильтрацией опухоль-ассоциированными макрофагами (ОАМ) (Me = 80 %) за счет фракции CD163+ иммуносупрессивных M2-поляризованных ОАМ (Me = 70 %). Особенностью регуляции клеточного цикла *PIK3CA*-мутированного РМЖ является высокий уровень экспрессии cyclin D1 (Me = 90 %), а также отрицательный уровень экспрессии p53 (Me = 0) и положительная экспрессия Bcl-2 (Me = 20 %). Отсутствие экспрессии Bcl-2 выявлено в 40 % опухолей, а положительная экспрессия – у 60 % больных вне зависимости от мутированного экзона гена *PIK3CA*. Результаты иммуногистохимического анализа представлены в табл. 3.

В ROC-анализе клинко-морфологических параметров с включением возраста, стадии заболевания, размера первичной опухоли и поражения регионарных лимфатических узлов, типа мутации, экспрессии рецепторов стероидных гормонов, HER2-статуса не выявлено показателей, влияющих на прогрессирование раннего и местно-распространенного ГР+ HER2–РМЖ. Иммуногистохимические маркеры также не обладали предиктивной значимостью в отношении прогрессирования заболевания ($p > 0,05$) (табл. 4).

В однофакторном регрессионном анализе пропорциональных рисков Кокса выявлено, что первичная распространенность, стадия заболевания, морфологические характеристики, лечебные подходы, объем оперативного вмешательства, менопаузальный статус, выявление мутации в 20-м или 9-м экзоне, экспрессия рецепторов стероидных гормонов, HER2-статус, параметры иммунного микроокружения, маркеры регуляции клеточного цикла не влияли на риск развития рецидива и прогрессирования ($p > 0,05$). Однако в однофакторном и многофакторном анализах статистически значимо риск прогрессирования увеличивало проведение НАПХТ (отношение рисков (ОР) 3,389; 95 % ДИ 1,530–7,504; $p = 0,003$). Снижали риск прогрессирования возраст младше 49 лет (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,30–0,96; $p = 0,0359$) и отсутствие экспрессии

Таблица 4. Анализ влияния некоторых клиничко-морфологических факторов на прогрессирование заболевания больных раком молочной железы (результаты ROC-анализа) ($n = 81$)**Table 4.** Impact of some clinical and morphological factors on the progression of the disease in breast cancer patients (ROC analysis) ($n = 81$)

Показатель Parameter	Площадь под кривой (AUC) (95 % доверительный интервал) Area under the curve (AUC) (95 % confidence interval)	p	Порог отсечения (cut-off) Cut-off value	Se, %	Sp, %
Возраст Age	$0,548 \pm 0,069$ (0,445–0,648)	0,4896	>49	59,14	59,26
Дескриптор T T descriptor	$0,518 \pm 0,064$ (0,416–0,619)	0,7745	>2B	57,89	57,89
Дескриптор N N descriptor	$0,509 \pm 0,068$ (0,407–0,610)	0,8965	>Ia	66,67	48,15
Мутация в экзоне 20/экзоне 9 Mutation in exon 20/exon 9	$0,564 \pm 0,076$ (0,427–0,700)	0,564	$\geq 1,5$	38,60	75,00
Неoadъювантная полихимиотерапия Neoadjuvant polychemotherapy	$0,381 \pm 0,024$ (0–0,781)	0,635	Не проводилась None	26,92	100,00
Эстрогеновые рецепторы Estrogen receptors	$0,699 \pm 0,181$ (0,344–1,000)	0,497	≤ 50	21,15	100,00
Прогестероновые рецепторы Progesterone receptors	$0,743 \pm 0,156$ (0,437–0,006)	0,406	≤ 70	42,31	88,46
HER2-статус HER2-status	$0,544 \pm 0,058$ (0,438–0,647)	0,4446	≤ 0	55,77	53,85
Ki-67	$0,549 \pm 0,067$ (0,443–0,652)	0,4645	>15	44,23	69,23

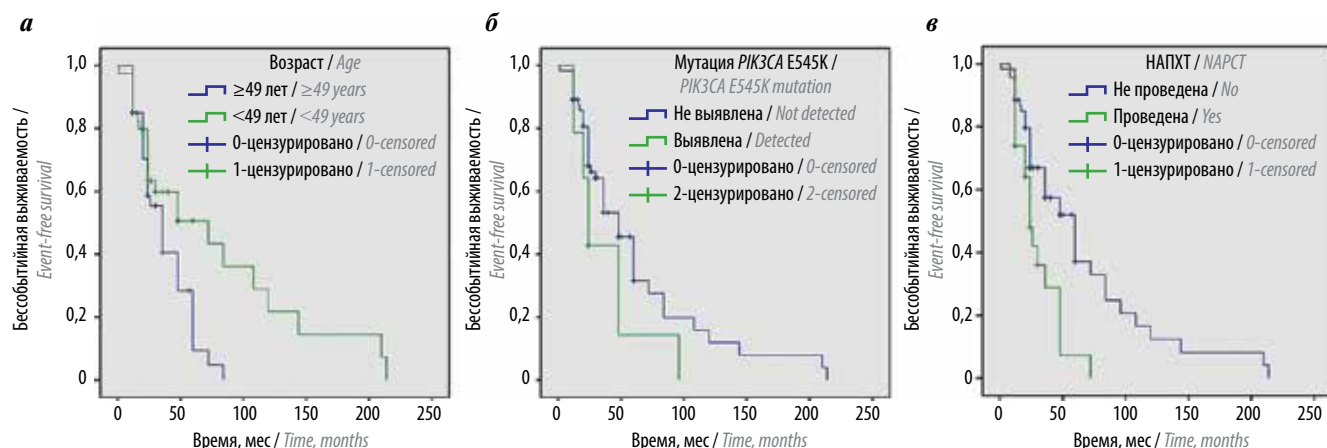
антиапоптотического маркера Bcl-2 (ОР 0,36; 95 % ДИ 0,14–0,97; $p = 0,0425$).

При построении кривых Каплана–Мейера медиана ВБПЗ при раннем и местно-распространенном ГР+ HER2– РМЖ составила $36,0 \pm 5,755$ мес (95 % ДИ 24,720–47,280), что характеризует период вторичной гормонорезистентности. Снижение ВБПЗ отмечено в возрасте старше 49 лет включительно (Ме = 36 мес против Ме = 72 мес, $p = 0,014$, *log-rank*-тест), близко к статистической значимости при наличии мутации PIK3CA E545K (Ме = 24 мес против Ме = 48 мес, $p = 0,061$, *log-rank*-тест). Также ВБПЗ была ниже при проведении НАПХТ ($p = 0,001$, *log-rank*-тест) вне зависимости от стадии заболевания ($p > 0,05$). Но при подгрупповом анализе это было статистически значимо только для мутации H1047R ($p = 0,001$) или при отсутствии мутации E545K ($p < 0,05$). Также при отсутствии экспрессии антиапоптотического маркера Bcl-2 выявлено увеличение ВБПЗ (Ме = 36 мес против Ме = 12 мес, $p = 0,0425$, *log-rank*-тест). Кривые выживаемости Каплана–Мейера приведены на рис. 1 и 2.

Обсуждение

Представленное исследование показало отсутствие эффективности НАПХТ при ГР+ HER2– PIK3CA-мутированном РМЖ. Это согласуется с данными

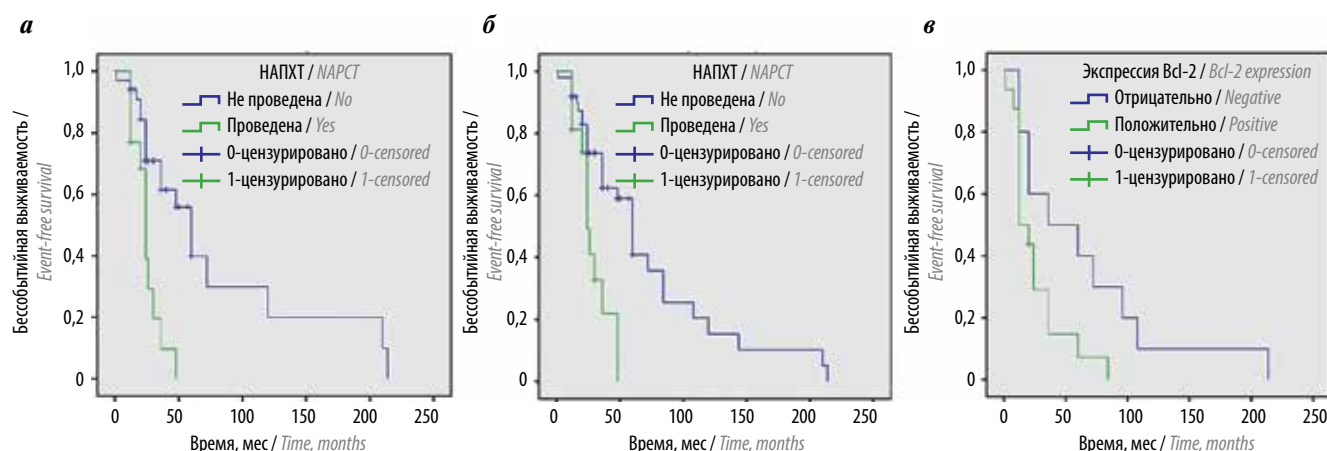
литературы, согласно которым люминальный РМЖ в целом демонстрирует низкую частоту полного регресса опухоли при проведении НАПХТ, что, вероятно, можно объяснить наличием мутации PIK3CA [12–16]. Неблагоприятное клиническое течение РМЖ при наличии мутации PIK3CA может быть связано с особенностями формирования локального иммунного ответа. Очевидно, что есть связь между низким уровнем TILs (1 и 2 балла), выявленным в нашем исследовании при PIK3CA-мутированном раке, с отсутствием патоморфологического регресса опухоли. Это подтверждают данные литературы, согласно которым именно высокий уровень TILs, в частности CD3+ Т-ЛФ, может свидетельствовать об эффективности НАПХТ [14, 17]. Более того, в нашем исследовании проведение НАПХТ связано со снижением ВБПЗ. Учитывая тот факт, что в одно- и многофакторном анализе статистически значимо риск прогрессирования увеличивало проведение НАПХТ (ОР 3,389; 95 % ДИ 1,530–7,504; $p = 0,003$), активация сигнального пути PI3K–АКТ косвенно способна свидетельствовать об отсутствии эффективности химиотерапии при ГР+ HER2– РМЖ. Полученные результаты согласуются с данными исследования, где резистентность к химиотерапии и неблагоприятный прогноз больных РМЖ при активации сигнального пути PI3K связаны с молекулярными механизмами



Показатель / Parameter	Возраст на момент диагноза (n = 81) / Age at diagnosis (n = 81)		Мутация E545K (n = 76) / E545K mutation (n = 76)		Неоадъювантная полихимиотерапия (n = 81) / Neoadjuvant polychemotherapy (n = 81)	
	≥49 лет / ≥49 years (n = 41)	<49 лет / <49 years (n = 40)	Не выявлена / Not detected (n = 62)	Выявлена / Detected (n = 14)	Проведена / Yes (n = 23)	Не проведена / No (n = 58)
Событие / Event	29	23	41	11	18	38
Медиана выживаемости без проявлений заболевания, мес / Median disease-free survival, months	36	72	24	48	24	60

Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера выживаемости без проявлений заболевания больных ранним и местно-распространенным гормон-рецептор-положительным HER2-отрицательным раком молочной железы в зависимости от возраста (а), мутации E545K (б), проведения неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) (в)

Fig. 1. Kaplan–Meyer curves demonstrating disease-free survival in patients with early and locally advanced hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: subgroup analysis by age (a), E545K mutation (b), and use of neoadjuvant polychemotherapy (NAPCT) (v)



Показатель / Parameter	Наличие мутации H1047R / H1047R mutation present (n = 47)		Отсутствие мутации E545K / E545K mutation absent (n = 58)		Экспрессия Bcl-2 / Bcl-2 expression (n = 31)	
	Проведена НАПХТ / NAPCT used (n = 13)	Не проведена НАПХТ / No NAPCT (n = 34)	Проведена НАПХТ / NAPCT used (n = 16)	Не проведена НАПХТ / No NAPCT (n = 42)	Bcl-2- (n = 13)	Bcl-2+ (n = 18)
Событие / Event	11	18	12	24	11	17
Медиана выживаемости без проявлений заболевания, мес / Median disease-free survival, months	24	60	24	60	36	12

Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера выживаемости без проявлений заболевания больных ранним и местно-распространенным гормон-рецептор-положительным HER2-отрицательным раком молочной железы в зависимости от подгруппового анализа проведения неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) при наличии мутации H1047R (а), отсутствии мутации E545K (б), а также с учетом экспрессии Bcl-2 (в)

Fig. 2. Kaplan–Meyer curves demonstrating disease-free survival in patients with early and locally advanced hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: subgroup analysis depending on the use of neoadjuvant polychemotherapy (NAPCT) in patients with H1047R mutations (a), absence of E545K mutation (b), and Bcl-2 expression (v)

выживания ввиду экскреции лекарственных препаратов, повышением стволовости и миграционной способности опухолевой клетки [16].

В представленном нами исследовании основной субпопуляцией TILs являются M2-поляризованные иммуносупрессирующие макрофаги (Me = 70 %), предшественниками которых являются моноциты. Подобные особенности согласуются с данными исследования, где показано, что опухолевая клетка с мутацией PI3K обладает способностью ингибирования иммунного ответа при рекрутировании супрессивной субпопуляции моноцитов с экспрессией хемокинового рецептора CCR2 [18].

Наше исследование показало, что именно наличие мутации E545K связано с более высоким значением TILs (2 балла). Кроме этого, уровни CD4+ и CD8+ Т-ЛФ статистически значимо выше при мутации в экзоне 20 в сравнении с экзоном 9 гена *PIK3CA* ($p = 0,107$ и $0,013$ соответственно). Вероятно, высокий уровень CD8-Т-ЛФ представляет анергичную популяцию, неспособную к эффективному противоопухолевому ответу. При этом в сравнении с другими мутациями более высокие уровни экспрессии CD4 и CD8 демонстрировали опухоли с мутациями 20-го экзона H1047R ($p = 0,046$ и $0,036$ соответственно) и 9-го экзона E545K ($p = 0,043$). Кроме этого, на ВБПЗ оказал влияние также возраст пациентов, что, вероятно, связано с особенностями гормональной регуляции иммунного ответа.

С учетом подобного этиопатогенетически неблагоприятного молекулярного подтипа *PIK3CA*-мутированного ГР+ РМЖ следует акцентировать внимание на возможности модулирования иммунного микроокружения применением таргетной терапии как при первичной опухоли, так и в случае метастатического процесса. При этом адъювантная комбинированная гормонотерапия совместно с CDK4/6-ингибитором и лучевая терапия могут быть опцией для больных ГР+ HER2- РМЖ с резидуальной опухолью [19, 20]. Более того, эффективность блокирования сигнального механизма эстрогена и прогрессирование *PIK3CA*-ассоциированного РМЖ в период вторичной гормонорезистентности объясняется возможным иммунорегулирующим действием, оказываемым на иммуносупрессивные клетки микроокружения [21]. Ингибирование сигнального пути PI3K/mTOR также способно привести к подавлению опухолевого роста РМЖ и повышению противоопухолевого иммунного ответа, в основном за счет ингибиторного влияния на клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSCs). Таким образом, возможно восстановить активность Т-ЛФ без увеличения их количества в опухолевом микроокружении. Подобный эффект показан для антиангиогенной терапии, активность которой частично обусловлена снижением количества MDSCs в опухолевом инфильтрате и, соответственно, промо-

тированием активации Т-ЛФ [22, 23]. В этом отношении перспективны специфичные ингибиторы *PIK3CA*. В исследовании III фазы SOLAR-1 при ГР+ HER2-*PIK3CA*-мутированном метастатическом РМЖ медиана выживаемости без прогрессирования в группе комбинированной терапии алпелисибом/фульвестрантом составила 11,0 мес в сравнении с 5,7 мес в группе плацебо/фульвестранта (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,50–0,85; $p < 0,001$) [24]. Отдельного внимания заслуживают эффективность комбинации в случае предшествующего применения CDK4/6-ингибиторов и влияние локализации метастатических очагов [25, 26]. Возможным объяснением различий эффективности могут служить особенности локального иммунного ответа в метастатическом очаге и иммуномодулирование микроокружения предшествующей терапией.

Кроме возможностей таргетной терапии, для подбора лечения и планирования клинических исследований возможно учитывать особенности регуляции клеточного цикла *PIK3CA*-мутированного РМЖ. В нашем исследовании выявлена высокая экспрессия cyclin D1, которая, однако, не обладала прогностической значимостью. Также мы выявили отсутствие экспрессии Bcl-2 в 40 % опухолей и положительную экспрессию в 60 % опухолей вне зависимости от мутированного экзона гена *PIK3CA* и прогностически неблагоприятное влияние гиперэкспрессии Bcl-2 в отношении укорочения периода ВБПЗ. Однако, по данным исследований, при РМЖ прогностически благоприятная значимость экспрессии Bcl-2 связана с блокированием метастазирования опухолевой клетки. Тем не менее именно в зависимости от мутационного статуса и типа мутации *PIK3CA* роль Bcl-2 может изменяться. Так, при наличии мутации H1047R высокая экспрессия Bcl-2 способствует снижению миграционной активности. Однако на функционирование Bcl-2, вероятно, также влияет опухолевое микроокружение [27]. Таким образом, именно при мутации *PIK3CA* экспрессию антиапоптотического маркера Bcl-2 целесообразно рассматривать в качестве прогностического маркера и мишени лекарственной терапии.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о том, что РМЖ с мутацией *PIK3CA* является своеобразным биологическим подтипом ГР+ HER2- РМЖ, при котором показано отсутствие эффективности НАПХТ, а ее назначение снижает ВБПЗ. Подобное клиническое течение можно объяснить низким уровнем TILs, высокой инфильтрацией иммуносупрессивных MDSCs M2-опухоль-ассоциированных макрофагов, высокой экспрессией Bcl-2, возможным повышением стволовости опухолевой клетки, ее инвазивного и миграционного потенциала. Также не все мутации гена *PIK3CA* одинаково влияют на формирование иммунного микроокружения опухоли и онкологические результаты стан-

дартных методов лечения больных РМЖ. Важно продолжить изучение выявленных клинко-морфологических прогностических маркеров при разработ-

ке новых терапевтических подходов и активном использовании специфичной таргетной терапии на более ранних этапах прогрессирования заболевания.

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

- Ciraolo E., Morello F., Hirsch E. Present and future of PI3K pathway inhibition in cancer: Perspectives and limitations. *Curr Med Chem* 2011;18:85. DOI: 10.2174/092986711796011193
- Samuels Y., Waldman T. Oncogenic mutations of *PIK3CA* in human cancers. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010;347:41. DOI: 10.1007/82_2010_68
- Chalhoub N., Baker S.J. PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer. *Ann Rev Pathol* 2009;4:127–50. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092311
- Castaneda C.A., Cortes-Funes H., Gomez H.L., Ciruelos E.M. The phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:9. DOI: 10.1007/s10555-010-9261-0
- Оськина Н.А., Щербаков А.М., Овчинникова Л.К. и др. Роль фосфатидилинозитол-3-киназы в канцерогенезе. *Вопросы онкологии* 2017;63(4):545–56. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-4-545-556
- Oskina N.A., Shcherbakov A.M., Ovchinnikova L.K. et al. The role of phosphatidylinositol-3-kinase in carcinogenesis. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2017;63(4):545–56. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-4-545-556
- Соколова Т.Н., Соловьева Т.И., Алексахина С.Н. Клинко-морфологические особенности опухолей молочной железы с мутациями *PIK3CA* у российских больных: наблюдательное исследование. *Современная онкология* 2022;24(1):12–23. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201435
- Sokolova T.N., Solovyeva T.I., Aleksakhina S.N. Clinical and morphological characteristics of breast tumors with *PIK3CA* mutations in Russian patients: an observational study. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2022;24(1):12–23. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201435
- Guerrero-Zotano A., Mayer I.A., Arteaga C.L. PI3K/AKT/mTOR: Role in breast cancer progression, drug resistance, and treatment. *Cancer Metastasis Rev* 2016;35:515–24. DOI: 10.1007/s10555-016-9637-x
- Ligresti G. *PIK3CA* mutations in human solid tumors: Role in sensitivity to various therapeutic approaches. *Cell Cycle* 2009;8:1352–8. DOI: 10.4161/cc.8.9.8255
- Markham A. Alpelisib: First global approval. *Drugs* 2019;79:1249–53. DOI: 10.1007/s40265-019-01161-6
- Sobral-Leite M., Salomon I., Opdam M. et al. Cancer-immune interactions in ER-positive breast cancers: PI3K pathway alterations and tumor-infiltrating lymphocytes. *Breast Cancer Res* 2019;21:90. DOI: 10.1186/s13058-019-1176-2
- Семиглазова Т.Ю., Сорокина И.В. Прогностическое и предиктивное значения мутации гена *PIK3CA* у больных раком молочной железы. *Фарматека* 2019;26(7):10–20. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.7.10-20
- Semiglazova T.Yu., Sorokina I.V. Prognostic and predictive value of the *PIK3CA* gene mutation in breast cancer patients. *Farmateka = Pharmateca* 2019;26(7):10–20. (In Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2019.7.10-20
- Hudis C.A., Barlow W.E., Costantino J.P. et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2127–32. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.3523
- Dong M., Shan B., Han X. et al. Baseline mutations and up-regulation of PI3K-AKT pathway serve as potential indicators of lack of response to neoadjuvant chemotherapy in stage II/III breast cancer. *Front Oncol* 2022;11:784985. DOI: 10.3389/fonc.2021.784985
- Морозов Д.А., Колядина И.В., Ганьшина И.П. и др. Особенности ответа на неoadъювантную химиотерапию у больных с агрессивными биологическими подтипами рака молочной железы II–III стадий (оригинальное исследование). *Злокачественные опухоли* 2021;11(4):5–13.
- Morozov D.A., Kolyadina I.V., Gan'shina I.P. et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in patients with aggressive biological subtypes of stage II–III breast cancer (original study). *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2021;11(4):5–13. (In Russ.)
- Fan H., Li C., Xiang Q. *PIK3CA* mutations and their response to neoadjuvant treatment in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Thoracic Cancer* 2018;9:571–9. DOI: 10.1111/1759-7714.12618
- Hayama S., Nakamura R., Ishige T. et al. The impact of *PIK3CA* mutations and PTEN expression on the effect of neoadjuvant therapy for postmenopausal luminal breast cancer patients *BMC Cancer* 2023;23:384. DOI: 10.1186/s12885-023-10853-y
- Коваленко Е.И., Артамонова Е.В., Заботина Т.Н. и др. Субпопуляционный состав опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов при люминальном раке молочной железы и его влияние на эффективность неoadъювантной химиотерапии. *Медицинский алфавит* 2020;(29):32–7. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-29-32-37
- Kovalenko E.I., Artamonova E.V., Zabolotina T.N. et al. Tumor-infiltrating lymphocyte composition in luminal breast cancer and its effect on the efficacy of neoadjuvant chemotherapy. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2020;(29):32–7. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-29-32-37
- Collins N.B., Abosy R., Miller B.C. et al. PI3K activation allows immune evasion by promoting an inhibitory myeloid tumor microenvironment. *J Immunother Cancer* 2022;10:e003402. DOI: 10.1136/jitc-2021-003402
- Johnston S.R., Harbeck N., Hegg R. et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2–, node-positive, high-risk, early breast cancer (Monarche). *J Clin Oncol* 2020;38(34):3987–98. DOI: 10.1200/JCO.20.02514
- Fowble B.L., Einck J.P., Kim D.N. et al. Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II–III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(2):494–503. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.068
- Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Мещеряков А.А. и др. Динамические изменения опухолевого микроокружения под влиянием эстрадиола как диагностический критерий и мишень лекарственной терапии рака. *Бюллетень сибирской медицины* 2022;21(1):171–82. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-1-171-182
- Stukan A.I., Goryainova A.Yu., Meshcheryakov A.A. et al. Changes in tumor microenvironment in response to estradiol as a diagnostic criterion and target for cancer pharmacotherapy. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2022;21(1):171–82. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2022-1-171-182
- Borcoman E., De La Rochere P., Richer W. et al. Inhibition of PI3K pathway increases immune infiltrate in muscle-invasive bladder. *Cancer Immunol* 2019;8(5):e1581556. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1581556

23. Yan C., Yang J., Saleh N. et al. Inhibition of the PI3K/mTOR pathway in breast cancer to enhance response to immune checkpoint inhibitors in breast cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22:5207. DOI: 10.3390/ijms22105207
24. André F., Ciruelos E., Rubovszky G. et al. Alpelisib for *PIK3CA* mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(20):1929–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
25. Chia S., Neven P., Ciruelos L.M. et al. Alpelisib + endocrine therapy in patients with *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, advanced breast cancer: Analysis of all 3 cohorts of the BYLieve study. *J Clin Oncol* 2023;41(16 Suppl):1078. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1078
26. André F., Ciruelos E.M., Juric D. et al. Overall survival (os) results from SOLAR-1, a phase III study of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 2020;31(4):S1150–S1151. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2246
27. Wan G., Mahajan A., Lidke D. Bcl-2 together with PI3K p110α regulates cell morphology and cell migration. *Cell Death Dis* 2015;6:e2006. DOI: 10.1038/cddis.2015.345

Вклад авторов

А.И. Стукань: обзор литературы, сбор данных первичной документации, написание статьи, статистическая обработка данных;
Т.Ю. Семиглазова: обзор литературы, редактирование статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания;
С.И. Кутукова: статистическая обработка данных, редактирование статьи;
В.А. Порханов, В.Н. Бодня: разработка концепции исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания;
В.В. Антипова, З.К. Хачмамук: сбор данных первичной документации;
О.Ю. Чухрай, С.Д. Максименко: иммуногистохимический анализ гистоматериала;
Е.Н. Имянитов: молекулярно-генетический анализ опухоли, проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование статьи.

Authors' contributions

A.I. Stukan: literature review, primary documentation data collection, article writing, statistical data processing;
T.Yu. Semiglazova: literature review, article editing, review of critical intellectual content;
S.I. Kutukova: statistical data processing, article editing;
V.A. Porkhanov, V.N. Bodnya: research concept development, critical intellectual content review;
V.V. Antipova, Z.K. Khachmamuk: collection of primary documentation data;
O.Yu. Chukhray, S.D. Maksimenko: immunohistochemical analysis of histomaterial;
E.N. Imyanitov: molecular genetic analysis of the tumor, review of critical intellectual content, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Стукань / A.I. Stukan: <https://doi.org/0000-0002-0698-7710>
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://doi.org/0000-0002-4305-6691>
С.И. Кутукова / S.I. Kutukova: <https://doi.org/0000-0003-2221-4088>
В.А. Порханов / V.A. Porkhanov: <https://doi.org/0000-0003-0572-1395>
В.Н. Бодня / V.N. Bodnya: <https://doi.org/0000-0003-3169-9558>
В.В. Антипова / V.V. Antipova: <https://doi.org/0000-0002-0006-3306>
О.Ю. Чухрай / O.Yu. Chukhray: <https://doi.org/0000-0003-3041-520X>
С.Д. Максименко / S.D. Maksimenko: <https://doi.org/0000-0003-2515-9125>
З.К. Хачмамук / Z.K. Khachmamuk: <https://doi.org/0000-0001-7745-4631>
Е.Н. Имянитов / E.N. Imyanitov: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 87 от 24 марта 2020 г.).
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 87 dated March 24, 2020).

Статья поступила: 18.11.2023. **Принята к публикации:** 14.12.2023.
Article submitted: 18.11.2023. **Accepted for publication:** 14.12.2023.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-75-82>

Кальцинаты молочной железы. Обзор литературы

О.С. Ходорович, В.А. Солодкий, В.О. Кleshneva, Т.В. Шерстнева, К.Б. Ищенко*ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86***Контакты:** Виктория Олеговна Кleshneva victoriakleshneva@gmail.com

Рак молочной железы продолжает сохранять лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. Ранняя диагностика заболевания на этапе оценки косвенных признаков дает возможность в будущем сформировать должное динамическое наблюдение, выполнить функционально-сparing хирургическое лечение и таким образом сохранить хорошее качество жизни пациенток. Интерес к раннему выявлению доброкачественной и злокачественной патологии молочной железы (МЖ) растет с каждым годом. Мультидисциплинарный подход к изучению формирования кальцинатов МЖ дает возможность взглянуть на проблему с разных сторон. Пути решения вопросов, возникающих в процессе диагностики, лежат в том числе в основе понимания биохимических механизмов образования кальцинатов, что немаловажно при оценке маммограмм. Практически до 50 % непальпируемых новообразований МЖ на практике выявляются по признакам имеющихся кальцинатов в ткани железы. В настоящее время активно изучается проблема ранней выявляемости злокачественных опухолей МЖ по рентгенологическим признакам этих кальцинатов, их форме и характеру расположения в ткани железы и их дальнейшего патоморфологического подтверждения.

Нами был проведен анализ данных зарубежной и отечественной литературы за последние 20 лет. Проблема рассматривалась от механизма формирования и морфологических особенностей кальцинатов в ткани МЖ до их рентгенологической оценки по маммограммам. По результатам изученной литературы за основу понимания природы кальцинатов в ткани МЖ взяты биохимические особенности их формирования. На биохимическом уровне кальцинаты обычно подразделяют на 2 основных типа: тип I, состоящий из оксалата кальция, и тип II, состоящий из гидроксиапатита. Говоря об оксалате кальция, чаще всего подразумевают доброкачественный характер новообразования, чего нельзя сказать о гидроксиапатите. Маммографическое исследование является основным методом диагностики кальцинатов. Кальцинаты описываются с учетом характерных рентгенологических признаков, которые также подробно указаны в данной статье.

Понимание молекулярного и структурного развития кальцинатов может способствовать обнаружению и лечению заболеваний молочной железы. Выявление данных структур у пациентки с диагнозом рака молочной железы относится к ранней диагностике заболевания, когда при своевременно назначенной терапии мы получаем высокие шансы достижения хороших отдаленных показателей безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: рак молочной железы, кальцинаты, микрокальцинаты, гидроксиапатиты, оксалаты кальция**Для цитирования:** Ходорович О.С., Солодкий В.А., Кleshneva В.О. и др. Кальцинаты молочной железы. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):75–82. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-75-82>

Breast calcifications. Literature review

O.S. Khodorovich, V.A. Solodkiy, V.O. Kleshneva, T.V. Sherstneva, K.B. Ishchenko*Russian Scientific Center for X-ray Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia***Contacts:** Viktoria Olegovna Kleshneva victoriakleshneva@gmail.com

Breast cancer continues to maintain a leading position in the structure of the incidence of all oncological diseases among women. Early diagnosis of the disease at the stage of assessing indirect signs makes it possible in the future to maintain a good quality of life for patients by forming proper dynamic monitoring and performing functionally sparing surgical treatment. Interest in the early detection of benign and malignant pathology of the mammary gland is growing every year. A multidisciplinary approach to the study of the formation of breast calcifications makes it possible to look at the problem in a multifaceted way, and ways to solve problems in the process of diagnosis underlie the biochemical

understanding of the mechanisms of formation, which is no less important when evaluating mammographic images. Practically up to 50 % of non-palpable breast tumors in practice are detected by signs of existing calcifications in the gland tissue. At present, the problem of early detection of malignant tumors of the breast by radiographic signs of these calcifications, their shape and nature of location in the gland tissue and their further pathomorphological confirmation is being actively studied.

We have analyzed the literature data of foreign and domestic authors over the past 20 years. The problem was considered from the mechanism of formation and morphological features of calcifications in the breast tissue to their radiographic assessment on mammographic images. According to the results of the studied literature, the biochemical features of the formations were taken as the basis for understanding the nature of calcifications in the breast tissue. On a biochemical level, calcifications are usually classified into two main types: type I, consisting of calcium oxalate, and type II, consisting of hydroxyapatite. The classification is based on chemical composition and mammographic characteristics, including morphology, distribution and density. Speaking about calcium oxalate, the benign nature of education is most often implied, which cannot be said about hydroxyapatite. Mammography is the main method for diagnosing these formations, taking into account the characteristics of the characteristic radiological signs, which are also detailed in this article.

Understanding the molecular and structural development of calcifications may aid in the detection and treatment of breast lesions. Identification of these structures in a patient diagnosed with breast cancer refers to the early diagnosis of the disease, where, with timely prescribed therapy, we get high chances of good long-term results of relapse-free survival.

Keywords: breast cancer, calcifications, microcalcifications, hydroxyapatites, calcium oxalates

For citation: Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Kleshneva V.O. et al. Breast calcifications. Literature review. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2023;19(4):75–82. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-75-82>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции среди различных злокачественных новообразований во всем мире и среди основных ведущих причин заболеваемости и смертности среди женщин. Экономические потери, связанные со значительными затратами на лечение, реабилитацию и зачастую длительной утратой нетрудоспособности женщин, относят данное заболевание к социально-значимым проблемам. Согласно статистике, при выявлении РМЖ и начале лечения на I–II стадиях 5-летняя выживаемость достигает 80 %. Выявление РМЖ на ранних стадиях и вовремя начатое эффективное лечение позволяют достичь полного выздоровления [1, 2]. Это становится возможным благодаря современным методам диагностики. Скрининг РМЖ представляет собой выполнение маммографического исследования женщинам старше 40 лет. Именно маммография позволяет выявить один из таких ранних признаков РМЖ, как микрокальцинаты [3, 4].

Впервые кальцинаты (микрокальцинаты) на маммограммах были описаны в 1951 г. R. Leborgne сообщил о наличии кальцинатов в 30 % раковых опухолей молочной железы [5, 6]. Кальцинаты в большинстве случаев являются одним из основных маркеров протоковой карциномы *in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS) [7]. Также известно, что при наличии кальцинатов в уже определяемом опухолевом узле прогноз выживаемости ухудшается [8, 9].

Несмотря на то, что наличие микрокальцинатов — один из самых надежных рентгенологических призна-

ков непальпируемого РМЖ, этиология и патогенез кальцинатов изучены недостаточно. Для совершенствования процесса диагностики необходимо понимать морфологические особенности и закономерности формирования и распределения кальцинатов.

Микрокальцинаты молочной железы представляют собой отложения солей кальция, которые считаются надежными маркерами РМЖ при выявлении на маммограммах. Они часто связаны с предраковыми и злокачественными поражениями. Диаметр микрокальцинатов в ткани РМЖ может быть <0,5 мм. Этот рентгенологический признак впервые был описан Альбертом Салоном, немецким хирургом, который визуализировал >3 тыс. хирургических образцов в попытке понять связь микрокальцинатов с РМЖ и распространением опухоли на лимфатические узлы [10].

Кальцинаты в молочной железе можно условно разделить по нескольким критериям: форма, размер, распределение, плотность, количество и химическая структура.

Кальцинаты, классифицируемые как дистрофические, появляются в ткани с измененным составом (например, в некротической ткани, дегенерированной строме или жидкостях с аномальными химическими характеристиками) и не связаны с повышенным уровнем кальция в крови, в отличие от так называемых метастатических кальцинатов. Большинство кальцинатов в молочной железе имеют дистрофический характер. Кальцинаты могут появляться в структурах нормальной молочной железы (например, в стенках артерий, эктазированных протоков, коже). Они часто

наблюдаются при доброкачественных поражениях (например, при аденозе, фиброаденоме, папилломе, фиброзно-кистозных изменениях, травматическом жировом некрозе), атипичных поражениях (например, при атипичной протоковой или дольковой гиперплазии) и злокачественных поражениях (как *in situ*, так и инвазивных карциномах, а также при метастазах). Микрокальцинаты бывают протоковые либо стромальные. Некоторые «доброкачественные кальцинаты» легко идентифицируются, поскольку имеют тенденцию быть большими («макрокальцинат»), плотными и типичной формы (круглые и полые, чашевидные) или следуют схеме артерий или протоков [11]. Другой общей чертой этих кальцинатов является то, что они не группируются в области или структурах одной доли.

Механизм формирования кальцинатов злокачественного и доброкачественного характера. Микроскопическая оценка

На биохимическом уровне микрокальцинаты обычно подразделяют на 2 основных типа: тип I, состоящий из оксалата кальция, и тип II, состоящий из гидроксиапатита. Классификация основана на химическом составе и маммографических характеристиках, включая морфологию, распределение и плотность. Разница между типами значительна, поскольку данные свидетельствуют о том, что II тип часто связан со злокачественными поражениями.

Оксалат кальция продуцируется апокриновыми клетками молочной железы и часто связан с доброкачественными изменениями ткани молочной железы. Присутствие оксалата кальция может метаболически влиять на эпителиальные клетки, поскольку было показано, что он вызывает пролиферацию и гиперэкспрессию c-Fos в клетках MCF-7 [12, 13].

Микрокальцинаты II типа (гидроксиапатит) могут быть связаны с доброкачественными и злокачественными новообразованиями молочной железы; они присутствуют в широком спектре доброкачественных новообразований, таких как фиброаденомы, фиброаденоз и склерозирующий аденоз (рис. 1), и могут быть частично связаны с 2 механизмами, которые также связаны со злокачественным инвазивным раком в экспериментальных моделях, а именно с некрозом и фиброзом (включая карциному *in situ* и протоковую инвазивную карциному) (рис. 2) [14, 15]. Основными кандидатами на место образования гидроксиапатита являются апоптотические тельца, везикулы внеклеточного матрикса, внутриклеточные везикулы и внеклеточный матрикс. Не исключено, что каждый из них может способствовать как физиологической, так и патологической минерализации.

Другой морфологической особенностью, присутствующей как в доброкачественных, так и в злокачественных новообразованиях, является рекрутирование

макрофагов (рис. 3). Сообщалось, что опухоль-ассоциированные макрофаги, которые секретируют цитокины, играют ключевую роль в формировании кальцинатов. Кисты, области с повреждениями, такими как адипонекроз или воспаление, и предшествующие хирургические вмешательства связаны с микрокальцинатами, и они обычно плотно инфильтрированы макрофагами [16].

Описана и 3-я биохимическая форма микрокальцинатов: замещенная магнием гидроксиапатитная (Mg-НА). Mg-НА и микрокальцинаты II типа тесно связаны со злокачественными новообразованиями. M. Scimesa и соавт. наблюдали, что микрокальцинаты оксалата кальция были связаны с доброкачественными поражениями в 81,8 % случаев (18 из 22), тогда как 97,7 % (43 из 44) злокачественных поражений проявлялись сложными формами микрокальцинатов, в основном Mg-НА [17–19].

Рентгенологическая классификация микрокальцинатов

Микрокальцинаты обычно визуализируются на маммограммах, внимательно и подробно указанные признаки и характер расположения кальцинатов помогают отличить доброкачественные кальцинаты от потенциально злокачественных.

В настоящее время для описания маммограмм наибольшей популярностью пользуется классификация BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), разработанная Американской коллегией радиологов (American College of Radiology, ACR), 2013 г. (см. таблицу). Маммограммы, выполненные в стандартных краниокаудальных и медиолатеральных проекциях, оцениваются по ряду признаков, в том числе таких как наличие кальцинатов и их морфология, размер и распределение. Выявленные на маммограммах кальцинаты классифицируются в категории BI-RADS 2, 3, 4B, 4C, 5 и 6. Кальцинаты, классифицированные в категории BI-RADS 2–5, имеют различные описательные характеристики, в то время как к категории BI-RADS 6 относятся любые кальцинаты при уже верифицированном РМЖ [20–22].

Если микрокальцинаты располагаются сгруппированно и имеют полиморфный характер, они могут быть связаны со злокачественными новообразованиями. Маммография является основным методом, используемым для оценки этих изменений.

Кальцинаты, обнаруженные с помощью маммографии, можно охарактеризовать на основе ряда признаков, включая морфологию, размер и распределение. Основываясь на этих характеристиках, рентгенологи относят кальцинаты к категории BI-RADS, указывающей на вероятность выявления РМЖ в зоне обнаружения кальцинатов. Морфология кальцинатов при низкой степени риска выявления РМЖ обычно

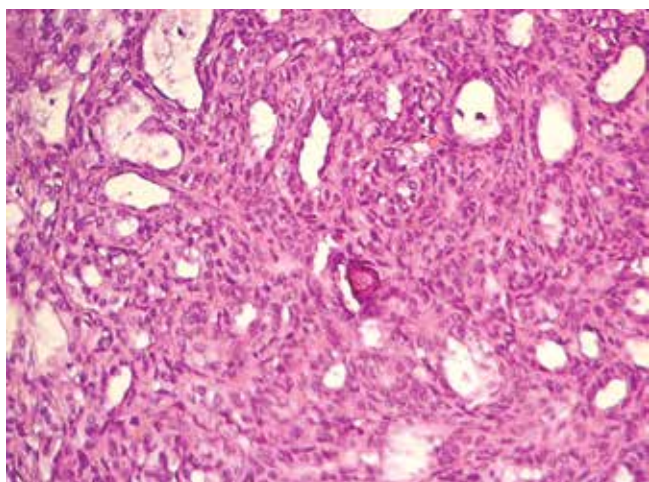


Рис. 1. Микрофото. Склерозирующий аденоз. Кальцинат в просвете протока. Обызвествление секрета протока. Окраска гематоксилином—эозином, $\times 200$

Fig. 1. Microphotograph. Sclerosing adenosis. Calcinate in the ductal lumen. Calcified duct secretion. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

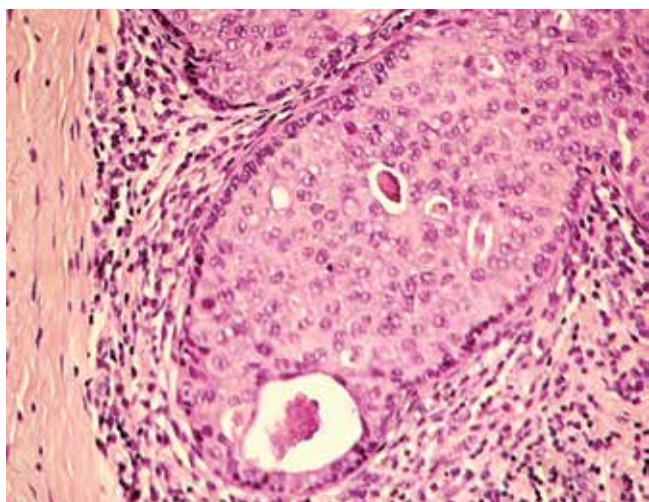


Рис. 2. Микрофото. Рак in situ молочной железы, солидная структура. Комедонекроз. Обызвествление (кальцинация) некротических масс. Окраска гематоксилином—эозином, $\times 200$

Fig. 2. Microphotograph. Breast carcinoma in situ, solid structure. Comedonecrosis. Calcified necrotic masses. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

включает кальцинаты по типу «попкорна», «яичной скорлупы» (рис. 4) или дистрофические кальцинаты, в то время как плеоморфный характер кальцинатов свидетельствует о значительно повышенном риске выявления злокачественного новообразования. Четкое понимание взаимосвязи между различной морфологией кальцинатов и их формированием может помочь сформировать клиническое мнение о том, какие из них могут указывать на наличие злокачественной опухолевой ткани молочной железы. Например, доброкачественные кальцинаты по типу «яичной скорлупы», имеющие вид тонкой сферической структуры, обычно

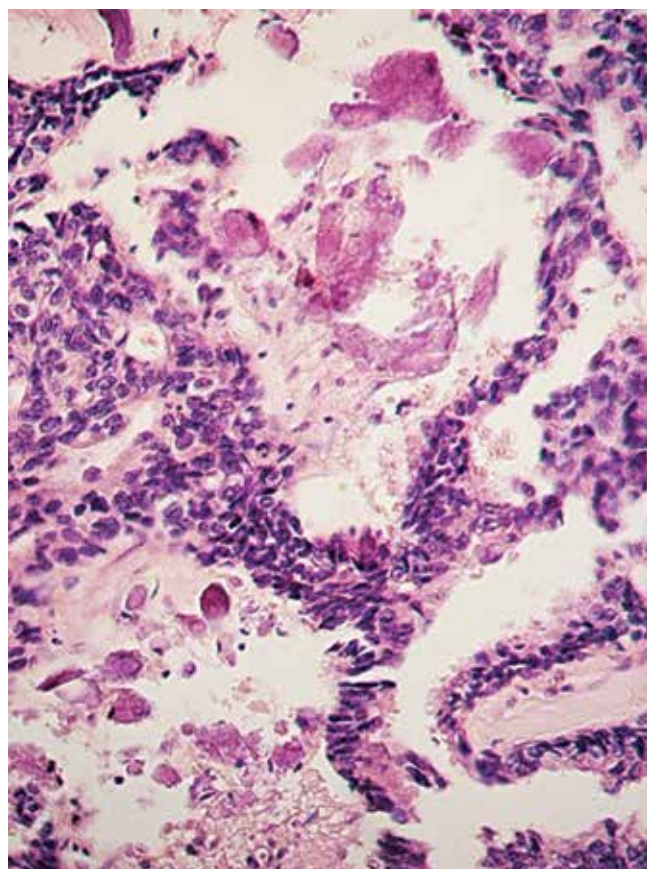


Рис. 3. Микрофото. Инфильтративный протоковый рак молочной железы. Крупноглыбчатое обызвествление (кальцинация) некротических масс опухоли. Окраска гематоксилином—эозином, $\times 200$

Fig. 3. Microphotograph. Infiltrating ductal breast carcinoma. Coarse-grained calcification of necrotic tumor masses. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

образуются в результате отложения солей кальция в кистах, участках жирового некроза (олеогранулемах) и совершенно не связаны с РМЖ (рис. 5). Кластерно расположенные кальцинаты или ветвящаяся структура тонких линейных (часто называемых цилиндрическими) кальцинатов свидетельствуют о распространении отложений солей кальция в просвете протоков молочной железы и в высокой степени указывают на злокачественность (рис. 6, 7) [23]. Метаанализ 40 исследований, включающих в общей сложности 10665 пациентов с маммографически выявленными кальцинациями, продемонстрировал следующую общую частоту злокачественных новообразований: 13 % для грубых гетерогенных, 27 % для аморфных или нечетких, 50 % для плеоморфных и 78 % для плеоморфных кальцинатов [24]. Кальцинаты, сгруппированные по линейной (представляющей собой отложение солей кальция вдоль протока) или сегментарной схеме (отложение кальция в протоке и связанных с ним ответвлениях, повторяющих форму доли молочной железы), считаются факторами высокого риска и значительно более

Классификация кальцинатов по системе BI-RADS в зависимости от морфологии и вероятность верификации рака молочной железы при биопсии в зоне наличия кальцинатов
BI-RADS classification of calcinates depending on their morphology and risk of breast cancer diagnosis at biopsy taken from the calcified area

Категория кальцинатов Category of calcinates	Вид кальцинатов Type of calcinates	Категория BI-RADS BI-RADS category	Вероятность верификации рака молочной железы, % Risk of malignancy, %
Обычно доброкачественные Typically benign	Кожные Skin	2	0–2
	Сосудистые Vascular		
	Дистрофические Dystrophic		
	По типу «яичной скорлупы» Eggshell		
	Толстые линейные Large rod-like		
	По типу «попкорна» Popcorn-like		
	По типу «молочка кальция» Milk of calcium		
	Диффузно расположенные, округлые Diffuse, round		
	Кальцинаты в обызвествленном шве Suture		
	Сгруппированные округлые Grouped round	3	
Подозрительные Suspicious	Аморфные Amorphous	4B	10–50
	Грубые гетерогенные Coarse heterogeneous		10–50
	Тонкие плеоморфные Fine pleomorphic		10–50
	Тонкие линейные (вдоль протоков) Fine linear (along the ducts)	4C	50–95
	Тонкие линейные (вдоль протоков), сегментарно распределенные Fine linear (along the ducts) branching	5	>95

вероятно представляют собой злокачественное новообразование, чем кальцинаты в кластерном распределении (5 кальцинатов на площади 1 см²). В свою очередь, кластерные кальцинаты (промежуточная категория) считаются более подозрительными, чем диффузные (равномерно распределенные по всей ткани

молочной железы) или регионарные (равномерно расположенные на площади >2 см²). Некоторые кальцинаты (например, сосудистые или толстые линейные) могут образовывать линейный рисунок, но также могут считаться доброкачественными на основании лежащей в их основе морфологии (рис. 8) [25]. Это



Рис. 4. Маммограмма правой молочной железы в медиолатеральной (MLO) проекции. В верхненаружном квадранте определяется макро-кальцинат ячеистой структуры по типу «попкорна», в центральном секторе — единичные округлые кальцины. Категория BI-RADS 2 (частично кальцинированная фибroadенома, кальцинированные микро-кисты)

Fig. 4. Mammography scan of the right breast, mediolateral oblique (MLO) view. A popcorn-like calcinate is visualized in the upper outer quadrant; rare round calcinates are visualized in the central sector. BI-RADS 2 partially calcified fibroadenoma, calcified microcysts



Рис. 5. Маммограмма левой молочной железы в медиолатеральной (MLO) проекции. На границе верхних квадрантов определяются частично кальцинированная серома послеоперационного рубца, диффузно расположенные кальцины игольчатой формы, частично кальцинированный сосуд молочной железы. Категория BI-RADS 2

Fig. 5. Mammography scan of the left breast, mediolateral oblique (MLO) view. Partially calcified seroma of the postoperative scar, diffuse needle-shaped calcinates, and partially calcified mammary vessel are visualized on the border of the upper quadrants. BI-RADS 2

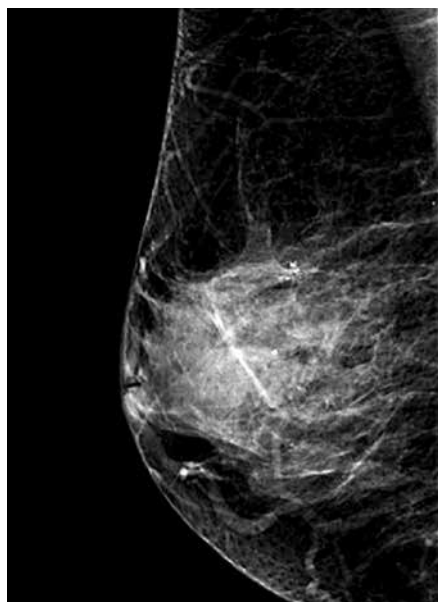


Рис. 6. Маммограмма правой молочной железы в медиолатеральной (MLO) проекции. В верхненаружном квадранте определяется участок локального скопления полиморфных кальцинов. Категория BI-RADS 4B (протоковый рак молочной железы in situ)

Fig. 6. Mammography scan of the right breast, mediolateral oblique (MLO) view. Local accumulations of polymorphic calcinates are visualized in the upper outer quadrant. BI-RADS 4B (ductal carcinoma in situ)

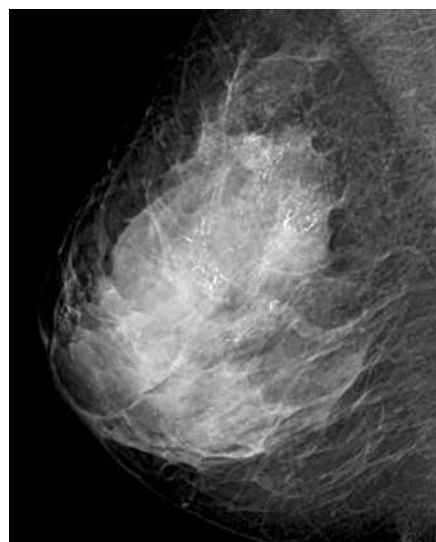


Рис. 7. Маммограмма правой молочной железы в медиолатеральной (MLO) проекции. В верхненаружном квадранте определяется участок сегментарного распределения множественных линейных ветвящихся кальцинов. Категория BI-RADS 5 (протоковый рак молочной железы in situ)

Fig. 7. Mammography scan of the right breast, mediolateral oblique (MLO) view. An area with segmental distribution of multiple linear branching calcinates is visualized in the upper outer quadrant. BI-RADS 5 (ductal carcinoma in situ)

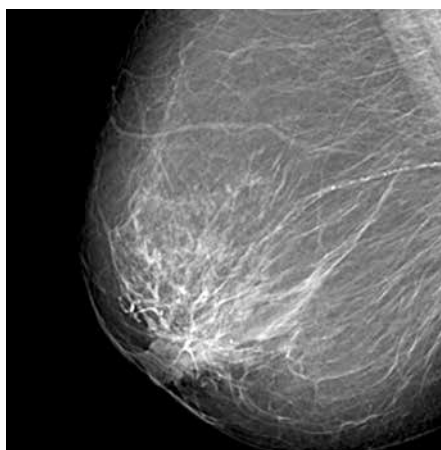


Рис. 8. Маммограмма правой молочной железы в медиолатеральной (MLO) проекции. В структуре железы определяются тонкие, линейно расположенные кальцинаты по типу «железнодорожных путей». Категория BI-RADS 2 (частично кальцинированные сосуды молочной железы)

Fig. 8. Mammography scan of the right breast, mediolateral oblique (MLO) view. Fine linear calcinates (rail-tracking calcification) are visualized. BI-RADS 2 (partially calcified breast vessels)

подчеркивает необходимость учитывать как морфологию, так и распределение кальцинатов при оценке вероятности обнаружения злокачественного новообразования [21].

Заключение

Кальцинаты являются частыми находками при скрининговой маммографии и маркером раннего выявления РМЖ. Их описание, категоризация и формирование последующего алгоритма ведения пациента требуют от врача-рентгенолога внимания и опыта. Таким образом, работы по изучению основных механизмов формирования и прогностического значения такого уникального маркера, как кальцинаты в молочной железе, сохраняют актуальность в настоящее время. Возможно, в скором будущем это приведет к лучшему пониманию процессов канцерогенеза в ткани молочной железы, а также поспособствует созданию эффективных лекарственных препаратов и более персонализированному подходу к лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению 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, 2020.
2. Situation with cancer care in Russia in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2020. (In Russ.)
3. Ходорович О., Солодкий В., Калинина-Масри А. и др. Рак молочной железы у пациенток после аугментации имплантами. Вопросы онкологии 2021;67(4):518–24. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-518-524
4. Khodorovich O., Solodkiy V., Kalinina-Masri A. et al. Breast cancer in patients after breast augmentation. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2021;67(4):518–24. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-4-518-524
5. Evans A., Pinder S., Ellis I. et al. Breast Calcification. Bodmin: MPG Books Ltd, 2002. 172 p.
6. Корженкова Г.П., Долгушин Б.И. Опыт использования цифровой маммографии. Радиология — практика 2009;(6):42–8. Korzhenkova G.P., Dolgushin B.I. Experience with digital mammography. Radiologiya i praktika = Radiology and Practice 2009;(6):42–8. (In Russ.)
7. Leborgne R. Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography; calcifications in carcinomas. Am J Roentgenol Radium Ther 1951;65(1):1–11.
8. Morgan M.P., Cooke M.M., McCarthy G.M. Microcalcifications associated with breast cancer: an epiphenomenon or biologically significant feature of selected tumors? J Mammmary Gland Biol Neoplasia 2005;10(2):181–7.
9. Hofvind S., Iversen B.F., Eriksen L. et al. Mammographic morphology and distribution of calcifications in ductal carcinoma in situ diagnosed in organized screening. Acta Radiol 2011;52(5):481–7. DOI: 10.1258/ar.2011.100357
10. Gajdos C., Tartter P.I., Bleiweiss I.J. et al. Mammographic appearance of nonpalpable breast cancer reflects pathologic characteristics. Ann Surg 2002;235(2):246–51. DOI: 10.1097/0000658-200202000-00013
11. Naseem M., Murray J., Hilton J.F. et al. Mammographic microcalcifications and breast cancer tumorigenesis: A radiologic-pathologic analysis. BMC Cancer 2015;15:307. DOI: 10.1186/s12885-015-1312-z
12. Venkatesan A., Chu P., Kerlikowske K. et al. Positive predictive value of specific mammographic findings according to reader and patient variables. Radiology 2009;250:648–57. DOI: 10.1148/radiol.2503080541
13. Tot T., Gere M., Hofmeyer S. et al. The clinical value of detecting microcalcifications on a mammogram. Semin Cancer Biol 2021;72:165–74. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.10.024
14. Uematsu T., Kasami M., Yuen S. Usefulness and limitations of the Japan Mammography Guidelines for the categorization of microcalcifications. Breast Cancer 2008;15(4):291–7. DOI: 10.1007/s12282-008-0033-4
15. Burnside E.S., Ochsner J.E., Fowler K.J. et al. Use of microcalcification descriptors in BI-RADS 4th edition to stratify risk of malignancy. Radiology 2007;242:388–95. DOI: 10.1148/radiol.2422052130
16. O'Grady S., Morgan M.P. Microcalcifications in breast cancer: From pathophysiology to diagnosis and prognosis. Biochim Biophys Acta Rev Cancer 2018;1869(2):310–20. DOI: 10.1016/j.bbcan.2018.04.006
17. Castellaro A.M., Tonda A., Cejas H.H. et al. Oxalate induces breast cancer. BMC Cancer 2015;15:761. DOI: 10.1186/s12885-015-1747-2
18. Logullo A.F., Prigenzi K.C.K., Nimir C.C.B.A. et al. Breast microcalcifications: Past, present and future (Review). Mol Clin Oncol 2021;16(4):81. DOI: 10.3892/mco.2022.2514
19. Scimeca M., Giannini E., Antonacci C. et al. Microcalcifications in breast cancer: An active phenomenon mediated by epithelial cells with mesenchymal characteristics. BMC Cancer 2014;14:286. DOI: 10.1186/1471-2407-14-286

18. Scimeca M., Bonfiglio R., Menichini E. et al. Microcalcifications drive breast cancer occurrence and development by macrophage-mediated epithelial to mesenchymal transition. *Int J Mol Sci* 2019;20(22):5633. DOI: 10.3390/ijms20225633
19. Scimeca M., Giocondo R., Montanaro M. et al. BMP-2 variants in breast epithelial to mesenchymal transition and microcalcifications origin. *Cells* 2020;9(6):1381. DOI: 10.3390/cells9061381
20. Eberl M.M., Fox C.H., Edge S.B. et al. BI-RADS classification for management of abnormal mammograms. *J Am Board Fam Med* 2006;19(2):161–4. DOI: 10.3122/jabfm.19.2.161
21. Hernández P.L., Estrada T.T., Pizarro A. et al. Breast calcifications: Description and classification according to BI-RADS 5th edition. *Rev Chil Radiol* 2016;22:80–91. DOI: 10.1016/j.rchira.2016.06.004
22. D'Orsi C.J., Sickles E.A., Mendelson E.B. et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. *Am Coll Radiol* 2013;125–43.
23. Rao A.A., Feneis J., Lalonde C., Ojeda-Fournier H.A. Pictorial review of changes in the BI-RADS fifth edition. *Radiographics* 2016;36(3):623–39. DOI: 10.1148/rg.2016150178
24. Rominger M., Wisgickl C., Timmesfeld N. Breast microcalcifications as type descriptors to stratify risk of malignancy: A systematic review and meta-analysis of 10 665 cases with special focus on round/punctate microcalcifications. *Rofo* 2012;184(12):1144–52. DOI: 10.1055/s-0032-1313102
25. Kim S.Y., Kim H.Y., Kim E.K. et al. Evaluation of malignancy risk stratification of microcalcifications detected on mammography: A study based on the 5th edition of BI-RADS. *Ann Surg Oncol* 2015;22(9):2895–901. DOI: 10.1245/s10434-014-4362-6

Вклад авторов

О.С. Ходорович, В.А. Солодкий: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи;
В.О. Клешнева: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание статьи;
Т.В. Шерстнева: анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
К.Б. Ищенко: анализ полученных данных.

Authors' contributions

O.S. Khodorovich, V.A. Solodkiy: development of research design, scientific editing of the article;
V.O. Kleshneva: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the article;
T.V. Sherstneva: analysis of the obtained data, scientific editing of the article;
K.B. Ishchenko: analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.С. Ходорович / O.S. Khodorovich: <https://doi.org/0000-0002-6014-4597>
В.А. Солодкий / V.A. Solodkiy: <https://doi.org/0000-0002-1641-6452>
В.О. Клешнева / V.O. Kleshneva: <https://doi.org/0000-0002-0802-2437>
Т.В. Шерстнева / T.V. Sherstneva: <https://doi.org/0000-0002-3261-0984>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.11.2023. Принята к публикации: 12.12.2023.

Article submitted: 20.11.2023. Accepted for publication: 12.12.2023.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-83-91>

Динамика медико-статистических показателей рака шейки матки за 10-летний период (2011–2020 гг.) в г. Новокузнецке

С.В. Шрамко¹, Н.М. Жилина¹, В.Н. Дуреев²

¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 654005 Новокузнецк, просп. Строителей, 5;

²ГБУЗ ОТ «Кузбасское клиническое патологоанатомическое бюро»; Россия, 654057 Новокузнецк, просп. Бардина, 34

Контакты: Светлана Владимировна Шрамко shramko_08@mail.ru

Введение. Рак шейки матки (РШМ) считается одним из наиболее распространенных и социально-значимых онкологических заболеваний женской репродуктивной системы. Несмотря на визуальную локализацию опухоли, каждый 2-й случай диагностируется на III–IV стадии заболевания, когда пациентке уже мало чем можно помочь, тогда как раннее выявление заболевания могло бы способствовать сохранению жизни и работоспособности молодых женщин.

Цель исследования — проанализировать заболеваемость РШМ в г. Новокузнецке за период 2011–2020 гг. по возрастным группам и выявить зоны риска развития заболевания для разработки эффективных и своевременных мероприятий по ранней диагностике.

Материалы и методы. Сформирована база данных на основании статистических отчетов областного клинического онкологического диспансера (Новокузнецкий филиал) за 2011–2020 гг. с единицей наблюдения 1 год, по некоторым показателям представлена информация с 2008 г. Анализ базы данных проведен средствами лицензионного статистического пакета IBM SPSS Statistics 19 с использованием корреляционного метода тау Кендалла (Т), вычисления медианных значений показателей, верхних и нижних квартилей, критерия Манна–Уитни (U).

Результаты. У жительниц г. Новокузнецка за период 2011–2020 гг. выявлен статистически значимый рост как абсолютных, так и относительных (на 100 тыс. населения) показателей заболеваемости РШМ. Зонай риска заболеваемости РШМ установлен возрастной интервал 40–44 года.

Выводы. При проведении профилактических осмотров и диспансеризации женщин следует ориентироваться на выявленную зону риска заболеваемости РШМ. Проведение адекватных и своевременных врачебных осмотров представляется ресурсным мероприятием, вносящим вклад в сохранение жизни и здоровья женщин.

Ключевые слова: рак шейки матки, заболеваемость раком шейки матки, смертность от рака шейки матки, онкопатология женских половых органов, цервикальный рак

Для цитирования: Шрамко С.В., Жилина Н.М., Дуреев В.Н. Динамика медико-статистических показателей рака шейки матки за 10-летний период (2011–2020 гг.) в г. Новокузнецке. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):83–91. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-83-91>

Dynamics of medical and statistical indicators of cervical cancer over a 10-year period (2011–2020) in Novokuznetsk

S.V. Shramko¹, N.M. Zhilina¹, V.N. Dureev²

¹Novokuznetsk State Institute for the Advancement of Doctors — branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 5 Prospekt Stroiteley, Novokuznetsk 654005, Russia;

²Kuzbass Clinical Pathological Bureau; 34 Prospekt Bardina, Novokuznetsk 654057, Russia

Contacts: Svetlana Vladimirovna Shramko shramko_08@mail.ru

Background. Cervical cancer is considered one of the most common and socially significant cancers of the female reproductive system. Despite the visual localization of the tumor, every second case is diagnosed at stage III–IV of the

disease, when little can be done to help the patient, whereas early detection of the disease could help save the life and working capacity of young women.

Aim. To analyze the incidence of cervical cancer in Novokuznetsk for the period 2011–2020 by age groups and identify areas of risk for the development of the disease in order to develop effective and timely measures for early diagnosis.

Materials and methods. A database was formed on the basis of statistical reports of the Regional Clinical Oncological Dispensary (Novokuznetsk branch) for 2011–2020 with a unit of observation of 1 year, for some indicators, information is provided since 2008. The database analysis was carried out in the licensed statistical package IBM SPSS Statistics 19 using the following methods: Kendall's tau correlation method (T), calculation of median values of indicators, upper and lower quartiles, Mann–Whitney test (U).

Results. In residents of Novokuznetsk for the period 2011–2020 a statistically significant increase in both absolute and relative (per 100,000 population) cervical cancer incidence was revealed. The risk zone for cervical cancer is 40–44 years old.

Conclusion. When conducting preventive examinations and medical examinations of women, one should focus on the identified risk zone for cervical cancer. Conducting adequate and timely medical examinations seems to be a resource measure that contributes to the preservation of the life and health of women.

Keywords: cervical cancer, incidence of cervical cancer, mortality from cervical cancer, oncopathology of the female genital organs, cervical cancer

For citation: Shramko S.V., Zhilina N.M., Dureev V.N. Dynamics of medical and statistical indicators of cervical cancer over a 10-year period (2011–2020) in Novokuznetsk. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(4):83–91. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-83-91>

Введение

Злокачественные новообразования признаны ведущими социально значимыми заболеваниями с серьезными демографическими и экономическими последствиями для страны и общества в целом [1–3]. Показатель прироста онкологической заболеваемости в Российской Федерации (РФ) неуклонно увеличивается, в 2021 г. он оказался на 4,4 % выше такового в 2020 г. При этом рак шейки матки (РШМ) в структуре онкологической заболеваемости РФ занимает 8-е ранговое место, в то время как в мире – 4-е [4, 5]. Наибольшая распространенность РШМ отмечается в Сахалинской (24,27⁰/₀₀₀₀), Курганской области (24,44⁰/₀₀₀₀), Республике Тыва (25,42⁰/₀₀₀₀), Забайкальском крае (30,73⁰/₀₀₀₀) и Бурятии (38,33⁰/₀₀₀₀). Минимальные показатели заболеваемости РШМ зарегистрированы в Москве (6,85⁰/₀₀₀₀), Кабардино-Балкарии (7,82⁰/₀₀₀₀), Чувашии (8,01⁰/₀₀₀₀), Еврейской автономной области (8,19⁰/₀₀₀₀) и Республике Алтай (10,33⁰/₀₀₀₀) [6]. Стандартизованный показатель заболеваемости РШМ в мире составляет в среднем 13⁰/₀₀₀₀, причем он значительно варьирует в широких пределах: 2–75⁰/₀₀₀₀. Более 2/3 всех случаев РШМ приходится на развивающиеся страны, из них 1/3 случаев регистрируется в Китае и Индии [5]. В европейских странах самый высокий показатель заболеваемости РШМ отмечается в Румынии (28,6⁰/₀₀₀₀), а самый низкий – в Швейцарии (3,6⁰/₀₀₀₀), при этом РШМ является одной из главных причин смертности во всем мире [7, 8]. В России с 1990 г. заболеваемость РШМ увеличилась в 5,3 раза, а смертность – в 2 раза, причем в группе женщин раннего репродуктивного возраста (15–29 лет) [9]. Являясь онкопатологией с визуальной локализацией, РШМ считается вполне доступным для ранней

диагностики, а с точки зрения первичной профилактики – потенциально предотвратимым заболеванием. Однако многие авторы подчеркивают тенденцию к увеличению частоты диагностики РШМ в запущенной стадии заболевания (33,6 %), когда показатель 5-летней выживаемости составляет не более 17 % [4, 10–13].

Эффективным методом первичной профилактики во всем мире признана вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ), и в 124 странах она внесена в национальный календарь прививок [14]. Вакцинация могла бы способствовать значительному снижению заболеваемости РШМ и смертности от него, сохраняя многие сотни тысяч жизней. Тем не менее, проблема вакцинации в России окончательно не решена, до сих пор не проведена реалистическая оценка финансовых затрат вакцинации в сравнении с финансовым бременем последствий заболевания РШМ [15]. Что касается организации скрининга женского населения с применением цитологического метода, то за последние годы эта система в России полностью разрушена. Скрининг носит оппортунистический характер и охватывает не более 30 % женского населения, никем не планируется и не контролируется [10]. Кроме того, число смотровых кабинетов и профилактических осмотров в последние годы значительно сократилось [16]. В результате смертность женщин от злокачественных новообразований в России в возрасте 16–54 лет в последние годы лидирует, сместив на 2-е место традиционного лидера – смертность от болезней системы кровообращения [17].

Таким образом, чрезвычайно актуальным является поиск решений, направленных на эффективное выявление предраковых заболеваний шейки матки и раннюю диагностику РШМ. Одним из ключевых аспектов

решения проблемы представляется определение зон риска с организацией целенаправленных профилактических мероприятий и своевременного лечения, что поможет снизить смертность от РШМ, сохраняя жизнь женщинам [18].

Цель настоящего исследования — проанализировать заболеваемость РШМ в г. Новокузнецке за период 2011–2020 гг. по возрастным группам и выявить зоны риска развития заболевания для разработки эффективных и своевременных мероприятий по ранней диагностике.

Материалы и методы

Проведено исследование с использованием данных статистических отчетов областного клинического онкологического диспансера (Новокузнецкий филиал) за 2011–2020 гг., по некоторым показателям представлена информация с 2008 года. Отчетные показатели были преобразованы в базу данных с использованием лицензионного статистического пакета IBM SPSS Statistics 19 с единицей наблюдения 1 год. Проанализированы следующие признаки: год наблюдения, заболеваемость на 100 тыс. населения, число случаев заболевания, смертность, смертность в течение года, выживаемость, выявляемость по онкостадиям, заболеваемость по 5-летним возрастным категориям [19]. Анализ выполнен с вычислением медианных значений показателей, верхних и нижних квартилей для всех порядковых признаков базы данных. Для анализа динамики показателей использован корреляционный метод тау Кендалла (T). Сравнение показателей в динамике в независимых группах (2008–2013 и 2014–2020 гг., 2011–2015 и 2016–2020 гг.) выполнено с помощью критерия Манна–Уитни (U). Различия считались значимыми, связи — закономерными при уровне значимости $p < 0,05$. Графический анализ для визуализации результатов выполнен в программе электронных таблиц MS Excel 2013.

Результаты

Согласно ранее полученным данным [20], заболеваемость РШМ среди жительниц г. Новокузнецка (2008–2020 гг.) составляет в среднем $18,2^{0/0000}$. При этом в структуре злокачественных опухолей женской репродуктивной системы РШМ занимает 3-е ранговое место, уступая 1-е место раку молочной железы, а 2-е — раку эндометрия. В свою очередь, несмотря на увеличение заболеваемости, смертность от РШМ определялась наиболее низкой ($8,6^{0/0000}$) в сравнении с показателями смертности при онкопатологии женских репродуктивных органов других локализаций (табл. 1).

В табл. 2 представлена динамика абсолютных и относительных (на 100 тыс. женского населения) показателей общей онкозаболеваемости и заболеваемости РШМ за 2011–2020 гг. Для выявления статистически значимых закономерностей по всем временным рядам нами рассчитаны критерии тау Кендалла.

В результате установлено значимое увеличение как общей онкозаболеваемости в городе ($U = 0,6$; $p = 0,016$), так и заболеваемости РШМ ($U = 0,58$; $p = 0,02$; $U = 0,54$; $p = 0,031$) (см. табл. 2). При проведении сравнительного анализа заболеваемости РШМ в более ранние периоды (2008–2013 и 2014–2020 гг.) нами также выявлена негативная тенденция, а именно увеличение заболеваемости в 3,3 раза за 13-летний период ($U = 1,5$; $p = 0,005$) (рис. 1).

В табл. 3 представлены показатели выживаемости по исследуемой нозологии в динамике 2011–2020 гг. с вычислением тенденций.

В результате анализа установлено, что более половины женщин с РШМ (61,1 %) преодолевают 5-летний срок наблюдения, причем показатели выживаемости с 2011 г. не имеют статистически значимых различий (см. табл. 3).

При анализе медианных значений, нижних и верхних квартилей показателей смертности до 1 года

Таблица 1. Некоторые показатели заболеваемости злокачественными опухолями женской репродуктивной системы в г. Новокузнецке за период 2008–2020 гг., Ме [25; 75]

Table 1. Some indicators of the incidence of malignant tumors of the female reproductive system in Novokuznetsk for the period 2008–2020, Me [25; 75]

Показатель Parameter	Рак молочной железы Breast cancer	Рак эндометрия Endometrial cancer	Рак шейки матки Cervical cancer	Рак яичника Ovarian cancer
Заболеваемость на 100 тыс. населения Incidence per 100,000 population	91,7 [61,2; 97,6]	30,3 [20,5; 35,2]	18,2 [12,8; 21,0]	17,5 [11,2; 17,9]
Смертность на 100 тыс. населения Mortality per 100,000 population	36,3 [26,5; 39,3]	9,3 [6,0; 10,2]	8,6 [5,7; 10,5]	8,9 [6,4; 10,3]
Смертность до 1 года, % Mortality under 1 year, %	11,4 [9,7; 12,4]	17,0 [13,6; 18,9]	20,6 [17,0; 24,7]	31,8 [23,0; 38,8]
Пятилетняя выживаемость, % Five-year survival, %	58,3 [56,8; 59,7]	59,7 [54,9; 62,5]	61,1 [58,9; 63,1]	64,7 [63,4; 66,6]

Таблица 2. Общая онкозаболеваемость и заболеваемость раком шейки матки в динамике 2011–2020 гг. в г. Новокузнецке

Table 2. General oncological incidence and cervical cancer incidence in dynamics in 2011–2020 in Novokuznetsk

Показатель Parameter		2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Тай Кендалла Kendall's tau	p
Заболеваемость общая* General incidence*	Абс. Abs.	2301	2311	2286	2386	2585	2525	2699	2639	2657	2565	0,6**	0,016
	Отн. Rel.	420,0	420,5	416,3	433,7	469,9	458,0	488,6	476,7	481,2	466,9	0,6**	0,016
Заболеваемость раком шейки матки* Cervical cancer incidence*	Абс. Abs.	51	44	55	56	64	55	54	65	63	66	0,58**	0,02
	Отн. Rel.	16,9	14,6	18,2	18,5	21,2	18,2	17,8	21,4	20,8	22,0	0,54**	0,031

* На 100 тыс. населения. ** Значимые корреляции ($p < 0,05$).* Per 100,000 population. ** Significant correlations ($p < 0.05$).

Таблица 3. Показатели выживаемости больных раком шейки матки в динамике 2011–2020 гг. в г. Новокузнецке

Table 3. Survival rates of patients with cervical cancer in the dynamics of 2011–2020 in Novokuznetsk

Показатель Parameter	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Тай Кендалла Kendal's tau	p
Выживаемость Survival	65,40	58,90	45,90	64,59	61,50	62,53	59,09	58,75	60,59	61,78	–0,111	0,655

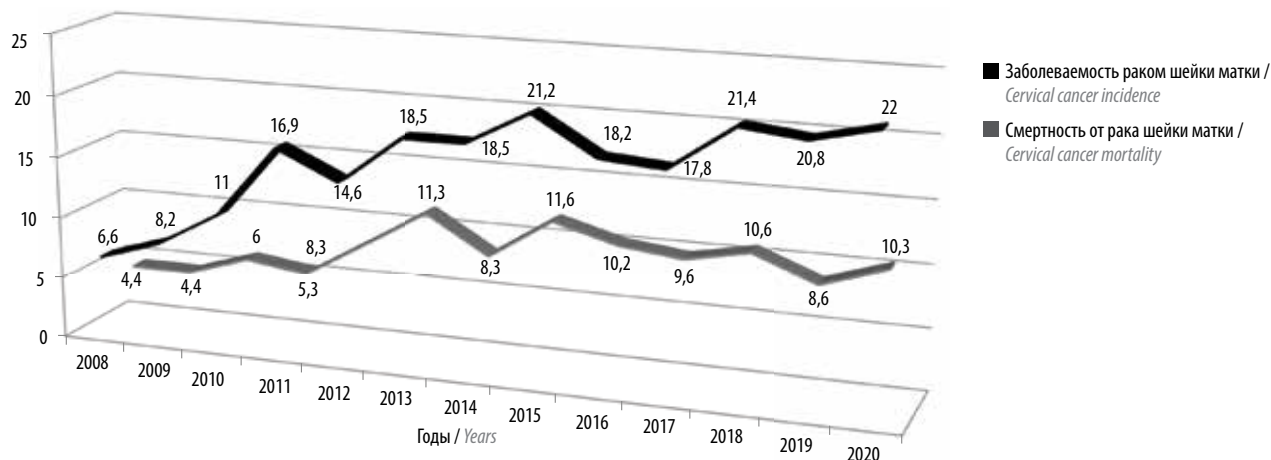


Рис. 1. Заболеваемость раком шейки матки и смертность от него жителей г. Новокузнецка (на 100 тыс. женского населения) в динамике за 2008–2020 гг.

Fig. 1. Cervical cancer incidence and mortality of residents of Novokuznetsk (per 100,000 female population) in the dynamics of 2008–2020

наблюдения и 5-летней выживаемости за период 2008–2020 гг. установлено, что каждая 4-я пациентка (20,6 %) погибает в 1-й год после верификации РШМ (см. табл. 1, рис. 1). Причем данный показатель за указанный период наблюдения прогрессивно снижался с 45 % в 2009 г. до 13,3 % в 2020 г. (рис. 2).

В свою очередь, отношение однолетней смертности к частоте запущенных случаев диагностики (III–

IV стадии заболевания) имеет значимую тенденцию к снижению (табл. 4).

Медианные и квартильные значения выявляемости РШМ по стадиям за период 2011–2020 гг. представлены в табл. 5.

В соответствии с полученными результатами в каждом 2-м случае РШМ диагностируется на ранних стадиях заболевания: I (18,9 %) и II (32,6 %), когда есть

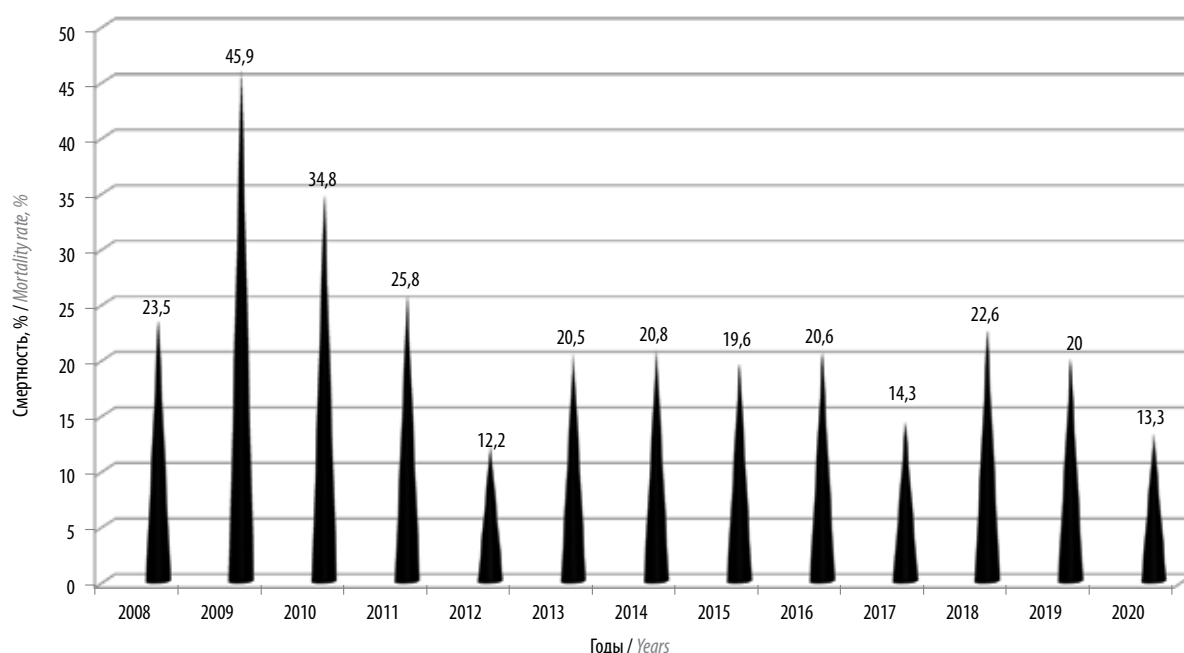


Рис. 2. Смертность больных раком шейки матки до 1 года наблюдения в динамике за 2008–2020 гг.

Fig. 2. The mortality rate of patients with cervical cancer within a year of monitoring in the dynamics of 2008–2020

Таблица 4. Отношение однолетней смертности к частоте поздней диагностики (III–IV стадии заболевания) в динамике за 2011–2020 гг. в г. Новокузнецке

Table 4. Ratio of one-year mortality to late diagnosis rate (III–IV stages of the disease) over 2011–2020 in Novokuznetsk

Показатель Parameter	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Однолетняя смертность One-year mortality	25,8	12,2	20,5	20,8	19,5	20,6	14,3	22,6	20,0	13,3
III–IV стадии заболевания III–IV stages of the disease	53,8	58,90	45,90	64,59	61,50	62,53	59,09	58,75	60,59	61,78
Отношение однолетней смертности к числу запущенных случаев Ratio of one- year mortality number of neglected cases	0,53	0,2	0,38	0,41	0,39	0,42	0,29	0,29	0,45	0,26

шанс сохранить женщине жизнь. В остальных случаях имеет место запоздавшая диагностика: 42,2 % – III стадия заболевания; 3,7 % – IV стадия (см. табл. 5).

В табл. 6 представлены медианные и квартильные значения заболеваемости по возрастным интервалам в 2012–2020 гг.

Нами было установлено, что в зону риска по заболеваемости РШМ вошли женщины репродуктивного возраста 40–44 лет – 40,5 [17,8; 57,0].

Обсуждение

Необходимо признать, что онкологическая заболеваемость, в том числе онкопатология органов репродуктивной женской системы, в РФ неуклонно растет. За последние 10 лет прирост заболеваемости РШМ

в РФ составил 10,78 [4]. Еще более негативная тенденция наблюдается в г. Новокузнецке: нами установлено повышение частоты общей онкопатологии, в том числе РШМ, в городе [20] с 2008 г. в 3,3 раза. При этом среди онкологических заболеваний женских репродуктивных органов РШМ у жительниц города находится на 3-м ранговом месте, в то время как в РФ ему принадлежит 4-е место [21]. Кроме того, стандартизованный показатель заболеваемости РШМ в 2020 г. оказался выше ($22^0/_{0000}$), чем в Сибирском федеральном округе ($16,17^0/_{0000}$), Кемеровской области ($17,58^0/_{0000}$), и в 1,6 раза выше, нежели в целом по РФ ($13,67^0/_{0000}$) [4].

На наш взгляд, для такой высокой распространенности РШМ есть объективные причины. Считается, что высокая распространенность РШМ соответствует

Таблица 5. Медианное значение (Me), нижний и верхний квартили по выявляемости рака шейки матки (стадии, %) в динамике за 2011–2020 гг.
Table 5. Median value (Me), lower and upper quartiles on the detection of cervical cancer (stages, %) in the dynamics of 2011–2020

Показатель Parameter	Стадия I Stage I	Стадия II Stage II	Стадии I + II Stages I + II	Стадия III Stage III	Стадия IV Stage IV
Me [25; 75]	18,9 [15,2; 24,9]	32,6 [28,2; 36,8]	50,0 [47,2; 55,9]	42,2 [44,8; 50,2]	3,7 [1,8; 5,6]

Таблица 6. Заболеваемость раком шейки матки в возрастных группах женщин за период 2012–2020 гг. в г. Новокузнецке
Table 6. The incidence of cervical cancer in the age groups of women for the period 2012–2020 in Novokuznetsk

Показатель Parameter	Возрастные группы Age groups									
	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70 лет и старше 70 years and older
Me [25; 75]*	11,6 [6,7; 15,5]	23,0 [19,7; 35,8]	33,2 [24,4; 38,3]	40,5 [17,8; 57,0]	33,6 [19,9; 4,9]	35,6 [23,3; 40,8]	19,6 [13,3; 30,3]	22,8 [15,1; 30,0]	16,2 [12,6; 26,9]	24,6 [18,8; 31,3]

*Медианное значение, нижний и верхний квартили.

*Median value, lower and upper quartiles.

высокой распространенности инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), что характерно для регионов с низким и средним уровнем дохода населения [21]. Кемеровская область в 2020 г. вошла в число 32 субъектов РФ с показателем заболеваемости ВИЧ-инфекцией, превышающим среднероссийский в 1,5 раза и показатель Сибирского федерального округа – в 2,9 раза [22]. Регион на протяжении нескольких последних лет является лидером в РФ по заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции. При этом в Новокузнецке не менее 2 % жителей города страдают ВИЧ-инфекцией [23]. Коинфекция ВИЧ выступает основным фактором риска развития предраковых поражений, вызванных ВПЧ, и быстрого их прогрессирования до инвазивного рака. ВИЧ-инфицированные женщины имеют в 3 раза выше риск заболеть РШМ, нежели в популяции [24]. Такая ситуация требует многокомпонентного подхода с разработкой системы эффективных скринингов при поддержке и в рамках государственных программ.

Показатели однолетней летальности являются объективными критериями оценки успехов противораковых мероприятий, в свою очередь, 5-летняя выживаемость характеризует уровень оказания онкологической помощи и отражает все ее этапы, включая профилактику, диагностику, лечение, реабилитацию и доступность паллиативной помощи. Данные показатели подлежат детальному анализу и служат доказательной базой для внедрения масштабных мероприятий по первичной, вторичной профилактике рака, использования определенных методик лечения, а также разработки новых социальных программ [25, 26]. Летальность больных в те-

чение года с момента установления диагноза РШМ в Новокузнецке за период 2008–2020 гг. показала положительную динамику, значительно снижаясь, аналогичная тенденция наблюдается в РФ в целом [25]. В свою очередь, показатели 5-летней выживаемости с 2011 г. стабильны (61,1 %) и статистически не отличаются от таковых в среднем по РФ (60,0 %), хотя в Северной Европе (71,5 %) и США (68,7 %) они несколько выше [26].

Нами установлено, что за исследуемый период времени в городе раннее выявление РШМ велось не на должном уровне: лишь в каждом 2-м случае (50 %) диагноз устанавливался на ранних стадиях заболевания, в остальных случаях имела место запоздалая диагностика (II–VI стадии заболевания). В свою очередь, в 2020 г. в России взято на учет 14 468 женщин с впервые выявленным инвазивным РШМ, и из них лишь 34 % имели III–IV стадию болезни [4].

В результате исследования наиболее высокие уровни заболеваемости РШМ обнаружены в возрастном интервале женщин репродуктивного возраста 40–44 лет, что позволяет нам сформировать зону риска при проведении профилактических осмотров.

Выводы

За анализируемый период с 2008 по 2020 г. в г. Новокузнецке отмечается увеличение абсолютных и относительных показателей как общей онкозаболеваемости, так и заболеваемости цервикальным раком. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями женской репродуктивной системы РШМ занимает 3-е ранговое место. Показатель однолетней летальности за исследуемый период снизился более

чем в 2 раза, что свидетельствует о доступности и эффективности лечения РШМ. Показатели 5-летней выживаемости стабильны и не отличаются от средних показателей по РФ. Уменьшение отношения однолетней летальности к частоте запущенных случаев заболевания (III–IV стадии) с 0,53 (2011 г.) до 0,26 (2020 г.) свидетельствует о снижении частоты клинических ошибок при оценке распространенности опухолевого процесса у больных РШМ. Запоздалая диагностика РШМ (III–IV стадии) наблюдается у каждой 2-й пациентки, что требует критической оценки запущенных случаев РШМ с разбором причин упущенных возмож-

ностей на уровне первичного звена с привлечением главных специалистов. Полученные результаты диктуют необходимость разработки скрининговых мероприятий в рамках государственных и региональных программ с внедрением современных методов диагностики (жидкостной цитологии, ВПЧ-тестирования). При проведении профилактических осмотров необходимо учитывать выявленную зону риска заболеваемости РШМ по возрастным группам (40–44 года). Полученные результаты вносят вклад в принятие адекватных и своевременных врачебных действий, направленных на улучшение здоровья женщин.

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

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 № 715 с изменениями и дополнениями от 13 июля 2012 г., 31 января 2020 г. «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». Доступно по: <http://base.garant.ru/12137881>.
Decree of the Government of the Russian Federation of December 1, 2004 No. 715 with amendments and additions of July 13, 2012, January 31, 2020 "On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that pose a danger to others". Available at: <http://base.garant.ru/12137881>. (In Russ.)
2. Каприн А.Д., Александрова Л.М., Старинский В.В. Профилактика злокачественных новообразований в Российской Федерации как составная часть международной стратегии профилактики неинфекционных заболеваний. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2016;5(5):42–50. DOI: 10.17116/onkolog20165542-50
Kaprin A.D., Alexandrova L.M., Starinskiy V.V. Prevention of malignant neoplasms in the Russian Federation as an integral part of the international strategy for the prevention of non-communicable diseases. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. Journal named after P.A. Herzen 2016;5(5):42–50. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20165542-50
3. Захарченко О.О., Терентьева Д.С., Сураева Н.А., Комаров Ю.И. Выявляемость злокачественных новообразований в процессе диспансеризации взрослого населения в Северо-Западном федеральном округе в 2016–2019 годах. Социальные аспекты здоровья населения 2021;67(6):5. Доступно по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1319/30/lang.ru/>. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-6-5
Zakharchenko O.O., Terentyeva D.S., Surayeva N.A., Komarov Yu.I. Detectability of malignant neoplasms in the process of clinical examination of the adult population in the Northwestern Federal District in 2016–2019. Socialnye aspekty zdorovya naseleniya = Social Aspects of Public Health 2021;67(6):5. Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1319/30/lang.ru/>. (In Russ.). DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-6-5
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
Situation with cancer care in Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p. (In Russ.)
5. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health 2020;8(2):191–203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6
6. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, 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). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. (In Russ.)
7. Россия в цифрах. 2020: Краткий статистический сборник. Под ред. П.В. Малкова. М.: Росстат, 2021. 549 с.
Russia in numbers. 2020: Brief Statistical Compilation. Ed. by P.V. Malkov. Moscow: Rosstat, 2021. 549 p. (In Russ.)
8. Зароченцева Н.В., Краснополяский В.И., Мисюкевич О.А. и др. Цервикальный скрининг: прошлое, настоящее, будущее. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2020;19(6):41–9. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-41-49
Zarochentseva N.V., Krasnopolsky V.I., Misyukevich O.A. et al. Cervical screening: past, present, future. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology 2020;19(6):41–9. (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-41-49
9. Краснополяский В.И., Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Джиджихия Л.К. Предраковые и злокачественные заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека. Анализ статистики в Московской области за последнее десятилетие. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2019;18(6):113–8. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-113-118
Krasnopolskiy V.I., Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M., Dzhydzhikhiya L.K. et al. Precancerous and malignant conditions associated with human papillomavirus. Analysis of statistics in the Moscow region over the past decade. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology 2019;18(6):113–8. (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-113-118
10. Холопов Д.В., Лялина Л.В., Хижа В.В. и др. Злокачественные новообразования, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией, в Северо-Западном федеральном округе: заболеваемость, смертность и вакцинопрофилактика. Здоровье населения и среда обитания 2022;30(8):73–81. DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-8-73-81

- Kholopov D.V., Lyalina L.V., Khizha V.V. et al. Malignant neoplasms associated with papillomavirus infection in the North-Western Federal District: morbidity, mortality and vaccination. *Zdorovye naseleniya i sreda obitaniya* = Public Health and Habitat 2022;30(8):73–81. (In Russ.). DOI: 10.35627/2219-5238/2022-30-8-73-81
11. Асташина И.Н., Ермакова Л.А., Золотовицкая О.С. и др. Показатели заболеваемости раком шейки матки за пятилетний период в Самарской области. *Новости клинической цитологии России* 2022;26(1):24–6. DOI: 10.24412/1562-4943-2022-1-0005
Astashina I.N., Ermakova L.A., Zolotovitskaya O.S. et al. Indicators of the incidence of cancer of the cervix for a five-year period in the Samara region. *Novosti klinicheskoy tsitologii Rossii* = News of clinical cytology in Russia 2022;26(1):24–6. (In Russ.). DOI: 10.24412/1562-4943-2022-1-0005
 12. Шрамко С.В., Баженова Л.Г., Чифранова М.В. Проллиферативные доброкачественные и злокачественные заболевания репродуктивных органов у жителей г. Новокузнецка: анализ динамики демографических показателей. *Медицина в Кузбассе* 2016;15(3):56–62.
Shramko S.V., Bazhenova L.G., Chifranova M.V. Proliferative benign and malignant diseases of the reproductive organs in residents of Novokuznetsk: Analysis of the dynamics of demographic indicators. *Meditsina v Kuzbasse* = Medicine in Kuzbass 2016;15(3):56–62. (In Russ.)
 13. Протасова А.Э., Орлова Р.В., Лященко В.А. Анализ социально-демографических и клинико-морфологических особенностей распространенных форм инвазивного рака шейки матки. *Онкогинекология* 2022;2(42):44–51. DOI: 10.52313/22278710-2022-2-44
Protasova A.E., Orlova R.V., Lyashchenko V.A. Analysis of socio-demographic and clinical and morphological features of common forms of invasive cervical cancer. *Onkoginekologiya* = Oncogynecology 2022;2(42):44–51. (In Russ.). DOI: 10.52313/22278710-2022-2-44
 14. Guide to Introducing HPV Vaccine into National Immunization Programmes. Global HPV vaccine introduction overview: projected and current national introductions, demonstration/pilot projects, gender-neutral vaccination programs, and global HPV vaccine introduction maps (2006–2022), 2019. Available at: https://path.azureedge.net/media/documents/GlobalHPVVaccineIntroOverview_Nov2019.pdf.
 15. Заридзе Д.Г., Стилиди И.С., Максимович Д.М., Дзитиев Д.М. Прогноз заболеваемости и смертности от рака шейки матки в России в зависимости от вакцинации против ВПЧ. *Общественное здоровье* 2022;2(2):4–13. DOI: 10.21045/2782-1676-2022-2-2-4-13
Zaridze D.G., Stilidi I.S., Maksimovich D.M., Dzitiev D.M. Prognosis of morbidity and mortality from cervical cancer in Russia depending on vaccination against HPV. *Obshchestvennoe zdorovye* = Public Health 2022;2(2):4–13. (In Russ.). DOI: 10.21045/2782-1676-2022-2-2-4-13
 16. Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Тер-Овакимян А.Э. Комплексное решение терапии патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2018;17(2):27–31. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-2-27-31
Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Ter-Ovakimyan A.E. A complex solution for therapy of uterine cervical pathology associated with human papillomavirus infection. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* = Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology 2018;17(2):27–31. (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2018-2-27-31
 17. Здоровоохранение в России. 2019: Статистический сборник. М.: Росстат, 2019. 170 с.
Healthcare in Russia. 2019: Statistical Collection. Moscow: Rosstat, 2019. 170 p. (In Russ.)
 18. Пузин С.Н., Коржевская Е.В., Паяниди Ю.Г. и др. Определяющее влияние стадии заболевания на прогноз и реабилитацию больных в онкогинекологии. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация* 2013;(1):3–8.
Puzin S.N., Korzhevskaya E.V., Payanidi Yu.G. et al. Determining influence of the stage of the disease on the prognosis and rehabilitation of patients in oncogynecology. *Mediko-socialnaya ekspertiza i reabilitatsiya* = Medico-social Expertise and Rehabilitation 2013;(1):3–8. (In Russ.)
 19. Жилина Н.М. Методы обработки информации в медицинских исследованиях. Новокузнецк: Издательство Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 2019. 116 с.
Zhilina N.M. Information processing methods in medical research. Novokuznetsk: Publishing House of the Novokuznetsk State Institute for the Advancement of Doctors – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, 2019. 116 p. (In Russ.)
 20. Жилина Н.М., Шрамко С.В. Злокачественные новообразования женских репродуктивных органов в динамике 2011–2020 на примере Новокузнецка. *Социальные аспекты здоровья населения* 2022;68(3):11. DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-3-11
Zhilina N.M., Shramko S.V. Malignant neoplasms of the female reproductive organs in the dynamics of 2011–2020 on the example of Novokuznetsk. *Sotsialnye aspekty zdorovya naseleniya* = Social Aspects of Public Health 2022;68(3):11. (In Russ.). DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-3-11
 21. Кедрова А.Г., Шумейкина А.О., Красильников С.Э. и др. Особенности клинического течения рака шейки матки у пациенток, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2023;19(1):129–35. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-129-135
Kedrova A.G., Shumeykina A.O., Krasilnikov S.E. et al. Features of the clinical course of cervical cancer in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2023;19(1):129–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-129-135
 22. Петров А.Г., Семенихин В.А., Хорошилова О.В. и др. Медико-социальные аспекты риска низкой эффективности противотуберкулезной терапии. *Медицина в Кузбассе* 2022;21(4):70–7. DOI: 10.24412/2687-0053-2022-4-70-7
Petrov A.G., Semenikhin V.A., Khoroshilova O.V. et al. Medico-social aspects of the risk of low efficiency of anti-tuberculosis therapy. *Meditsina v Kuzbasse* = Medicine in Kuzbass 2022;21(4):70–7. (In Russ.). DOI: 10.24412/2687-0053-2022-4-70-7
 23. Викторова И.Б., Зимица В.Н., Ханин А.Л. и др. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в терапевтическом стационаре в регионе с высокой пораженностью ВИЧ. *Инфекционные болезни* 2020;18(4):74–9. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-74-9
Viktorova I.B., Zimina V.N., Khanin A.L. et al. Tuberculosis in patients with HIV infection in a therapeutic hospital in a region with a high prevalence of HIV. *Infektsionnye bolezni* = Infectious Diseases 2020;18(4):74–9. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-74-9
 24. Clifford G.M., Tully S., Franceschi S. Carcinogenicity of human papillomavirus (HPV) types in HIV-positive women: A metaanalysis from HPV infection to cervical cancer. *Clin Infect Dis* 2017;64(9):1228–35. DOI: 10.1093/cid/cix135
 25. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России. Аналитические показатели: одногодичная летальность (популяционное исследование на уровне федерального округа). *Вопросы онкологии* 2022;68(1):38–47. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-1-38-47
Merabishvili V.M. The state of oncological care in Russia. Analytical indicators: One-year mortality (population study at the level of the Federal District). *Voprosy onkologii* = Problems of Oncology 2022;68(1):38–47. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-1-38-47

26. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и ее ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа. Вопросы онкологии 2023;69(2):227–37.
DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237

Merabishvili V.M., Belyaev A.M. The state of oncological care in Russia: Dynamics of five-year survival of patients with malignant neoplasms and its rank distribution for all tumor localizations. Population study at the level of the North-Western Federal District. Voprosy onkologii = Problems of Oncology 2023;69(2):227–37. (In Russ.).
DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237

Вклад авторов

С.В. Шрамко: разработка дизайна исследования, обзор литературы, написание статьи;
Н.М. Жилина: анализ полученных данных, написание и редактирование статьи;
В.Н. Дуреев: набор материала, получение данных для анализа, редактирование статьи.

Authors' contributions

S.V. Shramko: development of research design, literature review, writing the article;
N.M. Zhilina: analysis of obtained data, writing and editing the article;
V.N. Dureev: data collecting, obtaining data for analysis, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Шрамко / S.V. Shramko: <https://doi.org/0000-0003-1299-165X>
Н.М. Жилина / N.M. Zhilina: <https://doi.org/0000-0001-7871-3885>
В.Н. Дуреев / V.N. Dureev: <https://doi.org/0009-0003-6857-8546>

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 Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Novokuznetsk State Institute for the Advancement of Doctors — branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-92-103>



Особенности системного влияния рака шейки матки на показатели периферической крови и гемостаза в зависимости от гистологического подтипа опухоли

Т.В. Сушинская¹, Н.И. Стуклов^{1, 2}, Е.В. Щепкина^{3, 4}, А.И. Кузнецов⁵, С.В. Епифанова⁴, А.Д. Каприн^{1, 2, 6}

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

²Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8;

³ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571 Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1;

⁴ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 127051 Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1;

⁵ФГБОУ ВО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»; Россия, 125993 Москва, Волоколамское шоссе, 4;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Татьяна Валентиновна Сушинская talgi65@yandex.ru

Цель исследования — выявление особенностей системного влияния разных гистологических подтипов рака шейки матки (РШМ) на кроветворение и систему свертывания крови.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, включившее 428 пациенток (61 с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени злокачественности (карциномой *in situ*) и 367 с РШМ), обследованных в поликлинике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России в период с 1997 по 2022 г. Возраст пациенток варьировал от 18 до 90 лет (медиана возраста — 42 [34; 51] года). Пациентки были разделены на 4 группы: 1 группа — пациентки с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени злокачественности и 3 группы в зависимости от гистологического подтипа РШМ (плоскоклеточный, железисто-плоскоклеточный, аденокарцинома). Регистрировались демографические признаки (регион проживания, возраст) и клинические характеристики: показатели лабораторных исследований (общего анализа крови, биохимического анализа крови и обмена железа и коагулограммы (всего 32 переменные)), клиническая и хирургическая стадии РШМ.

Результаты. Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени злокачественности не оказывает системного влияния на показатели общего и биохимического анализов крови и гемостаза ($p > 0,05$). С другой стороны, выявлены следующие статистически значимые изменения показателей рутинного лабораторного исследования крови, которые проявляются уже при микроинвазивном РШМ, что отражает системное влияние злокачественной опухоли: на уровне $p \leq 0,001$ — тромбиновое время, концентрации общего белка и щелочной фосфатазы; на уровне $p \leq 0,05$ — концентрации аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, С-реактивного белка, сывороточного железа, мочевины. У больных РШМ отмечены статистически значимые ($p < 0,001$) корреляционные связи между гематологическими, гемостазиологическими и биохимическими показателями крови. Наличие железистого компонента в опухоли статистически значимо повышает системное влияние РШМ на показатели крови, гемостаза, маркеры воспаления и обмена железа, что проявляется лейкоцитозом и максимальными значениями скорости оседания эритроцитов по сравнению с плоскоклеточным РШМ, высокими уровнями фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов, повышенной активацией коагуляционного гемостаза по общему пути свертывания (тромбиновое время) ($p < 0,001$), что обуславливает повышение риска развития венозных тромбозно-эмболических осложнений у данной категории больных.

Выводы. Обнаруженные характерные изменения показателей крови позволяют определять уникальные биологические характеристики каждого гистологического подтипа РШМ, выявить конкретные нарушения по изменениям показателей крови, в том числе и биохимических, что поможет разработать специализированные методики,

улучшающие диагностику, дифференциальную диагностику РШМ в зависимости от гистологического подтипа и стадии заболевания, проводить адекватное лечение, адаптированные к каждому конкретному случаю профилактические мероприятия.

Ключевые слова: рак шейки матки, гистологические подтипы, стадия, дисплазия шейки матки, показатели периферической крови, параметры гемостаза, эритроцитарные показатели, биохимические показатели, обмен железа, диагностика, системное влияние, особенности

Для цитирования: Сушинская Т.В., Стуклов Н.И., Щепкина Е.В. и др. Особенности системного влияния рака шейки матки на показатели периферической крови и гемостаза в зависимости от гистологического подтипа опухоли. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):92–103. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-92-103>

Features of the systemic influence of cervical cancer on peripheral blood and hemostasis according to the tumor histological subtype

T.V. Sushinskaya¹, N.I. Stuklov^{1, 2}, E.V. Schepkina^{3, 4}, A.I. Kuznetsov⁵, S.V. Epifanova⁴, A.D. Kaprin^{1, 2, 6}

¹P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

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

³Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation; Build. 1, 82, Prospekt Vernadskogo, Moscow 119571, Russia;

⁴Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Department of Health; Build. 1, 24, Petrovka St., Moscow 127051, Russia;

⁵Moscow Aviation Institute (National Research University); 4 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125993, Russia;

⁶National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Contacts: Tatyana Valentinovna Sushinskaya talgi65@yandex.ru

Aim. To identify the features of the systemic effect on hematopoiesis and the blood coagulation system of different histological subtypes of cervical cancer (CC).

Materials and methods. A single-center retrospective cohort study of 428 patients (61 patients with high grade squamous intraepithelial lesion (carcinoma *in situ*) and 367 patients with CC) examined from 1997 to 2022 in the Polyclinic of P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia. The age of patients was from 18 to 90 years (median age – 42 [34; 51] years). Patients were divided into 4 groups: group 1 – patients with high grade squamous intraepithelial lesion and 3 groups depending on tumor's histological subtype (squamous cell, glandular squamous cell, adenocarcinoma). Demographic and clinical data were analyzed including laboratory tests (general blood count, biochemical blood test and iron metabolism and coagulograms (total 32 variables)) compared to clinical and surgical stages of CC.

Results. High grade squamous intraepithelial lesion does not have a systemic effect on the parameters of general, biochemical blood tests and hemostasis ($p > 0.05$). On the other hand, statistically significant changes were found in the parameters of routine laboratory blood tests, which correlate with the results of microinvasive analysis of CC, thus revealing the systemic effect of a malignant tumor: at $p \leq 0.001$ for thrombin time, total protein, alkaline phosphatase levels; at $p \leq 0.05$ for alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, C-reactive protein, serum iron and urea levels. Among patients with CC, statistically significant ($p < 0.001$) correlations were obtained between hematological, hemostasiological and biochemical blood parameters. Of statistical significance, the presence of the glandular component in the tumor increases the systemic effect of CC on blood parameters, hemostasis, markers of inflammation and iron metabolism: leukocytosis and maximum erythrocyte sedimentation rate values compared to CC, high fibrinogen and the level of soluble fibrin-monomer complexes which increased activation of coagulation hemostasis along the common coagulation pathway (thrombin time) ($p < 0.001$). It leads to an increase in the risk of venous thromboembolic complications in this category of patients.

Conclusion. The identified changes in blood parameters made it possible to reveal the unique biological characteristics of each histological subtype of CC, including biochemical ones, which will help in developing an improved diagnosis of CC depending on the histological subtype and stage of the disease, along with developing preventive measures and treatment methods adapted to each specific case.

Keywords: cervical cancer, histological subtypes, stage, cervical dysplasia, peripheral blood parameters, hemostasis parameters, erythrocyte parameters, biochemical parameters, iron metabolism, diagnosis, systemic effects, features

For citation: Sushinskaya T.V., Stuklov N.I., Schepkina E.V. et al. Features of the systemic influence of cervical cancer on peripheral blood and hemostasis according to the tumor histological subtype. Opuhohi zhenskoy reproduktivnoy

systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(4):95–103. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-92-103>

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является 4-м наиболее распространенным видом рака у женщин во всем мире, по данным Всемирной организации здравоохранения за последние 5 лет (6 %) [1]. В России число заболевших РШМ также растет год от года: в 2011 г. — 14 617, в 2021 г. — 17 503 [2].

Многими исследованиями выявлены и подтверждены проявления системного влияния злокачественной опухоли любого генеза на организм. К ним относятся анемия, гиперкоагуляция, проявляющаяся аномалиями параметров гемостаза или клиническим тромбозом. Рядом авторов выявлены и системные изменения некоторых биохимических параметров крови: уровня альбумина, печеночных проб, маркеров обмена железа.

Анемия, связанная с раком, — это спровоцированное воспалительными цитокинами заболевание, развивающееся в результате сложных взаимодействий между опухолевыми клетками и иммунной системой. Избыточная экспрессия некоторых цитокинов приводит к сокращению продолжительности жизни эритроцитов, подавлению эритроидных клеток-предшественников, нарушению утилизации железа и недостаточной выработке эритропоэтина. Множество других факторов также могут способствовать развитию анемии у онкологических больных. Первоначальный анализ данных европейского исследования по анемии у больных злокачественными новообразованиями (ECAS) показал, что 39 % от общей популяции онкологических больных на момент дебюта болезни страдали анемией (уровень гемоглобина <12,0 г/дл). Уровень гемоглобина варьирует в зависимости от типа опухоли, статуса заболевания и статуса лечения, а на фоне лечения достигает 62–80 % [3]. В другом исследовании установлено, что сочетание анемии с гистологической структурой, локализацией опухоли и возрастом больных считается особенностью онкогинекологических заболеваний. Степень тяжести анемии связана со стадией опухолевого процесса, а скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяет прогноз заболевания [4].

Клинический тромбоз особенно часто встречается у больных с распространенным (метастатическим) опухолевым процессом. Частота тромботических осложнений зависит от типа рака и наиболее высока у больных со злокачественными заболеваниями головного мозга, крови и аденокарциномами внутренних органов [5, 6].

Опухолевые клетки активируют коагуляционную систему или систему фибринолиза, создавая условия

для стимуляции ангиогенеза, повышения сосудистой проницаемости, что, в свою очередь, способствует метастазированию [7, 8]. Основная роль при этом принадлежит высвобождению прокоагулянтов и цитокинов из клеток опухоли. Также отмечаются повреждение эндотелия, уменьшение активности ингибиторов коагуляции и активаторов фибринолиза [9].

На фоне существующей гиперкоагуляции дополнительные клинические факторы риска, такие как продолжительность оперативного вмешательства, иммобилизация, частые венепункции, длительность нахождения катетера в подключичной вене, отягощенный соматический статус больных, опухолевая компрессия венозного кровотока, дополнительно предрасполагают к развитию тромботических осложнений [10].

В исследовании, проведенном на большой группе пациентов, показано, что у онкологических больных концентрация фибриногена повышена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми. В этом же исследовании отмечено повышение уровней маркеров внутрисосудистого свертывания: растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и Д-димера [11]. В одном из наших ранних исследований также установлено, что гиперкоагуляция, проявляющаяся аномалиями параметров гемостаза, характерна и для больных РШМ. У каждой 2-й больной были выявлены повышенные маркеры тромбообразования [12].

Системное воздействие злокачественной опухоли также характеризуют биохимические аномалии. Авторы одного исследования, включившего данные 767 пациентов с миелодиспластическими синдромами, оценивали взаимосвязь между уровнем сывороточного альбумина на момент первичного обследования и общей выживаемостью. Многофакторным анализом установлено, что сывороточный альбумин был значимым независимым сопутствующим показателем для общей выживаемости после коррективной на возраст, уровень ферритина в сыворотке крови и зависимость от гемотрансфузии (отношение рисков 0,8; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,6–0,9; $p = 0,004$). Авторы пришли к выводу, что гипоальбуминемия является независимым прогностическим маркером, который может определять биологию опухоли или сопутствующие заболевания у пациентов с миелодиспластическим синдромом [13].

В некоторых исследованиях установлена связь между изменениями функциональных печеночных проб и метастатическим поражением печени. Так, в одной из работ были оценены некоторые функциональные тесты печени (уровни щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, молочнокислой дегидрогеназы

и холинэстеразы) у 278 больных первичным колоректальным раком для определения их роли в предоперационном выявлении метастазов в печени. Всем пациентам были выполнены лапаротомия и гистологическая верификация. При лапаротомии метастазы в печень были обнаружены у 38 (13,7 %) пациентов. При этом метастазы в печень при нормальных результатах печеночных проб были обнаружены только у 2 пациентов, что дало отрицательную прогностическую ценность около 97 %. Авторы исследования пришли к выводу, что при отсутствии безошибочного метода визуализации для оценки состояния печени при наличии нормальных значений печеночных проб можно было бы избежать любого другого исследования печени. Однако когда печеночные пробы являются патологическими, следует использовать какой-либо другой метод визуализации, чтобы предоставить хирургу информацию о степени и распространении метастазов [14].

В большом ретроспективном исследовании определяли прогностические возможности рутинного общего анализа крови и функциональных тестов печени для диагностики регионарных лимфатических метастазов (cN0) на этапе клинического стадирования у 1611 больных раком молочной железы. Установлено, что изменения показателей общего анализа крови имели место у 36 % больных, изменения функциональных тестов печени — у 13,1 %. Однако прогностические значения предоперационного общего анализа крови и функциональных тестов печени для скрытого метастазирования составили 1,3 и 1,1 % соответственно [15].

Железо является важным элементом, необходимым клеткам. Ферритин, основной белок — накопитель железа, участвует в широком спектре физиологических и патологических процессов. Рядом исследований показано, что ферритин также является биомаркером злокачественной опухоли.

В большом систематическом обзоре был изучен клинический уровень ферритина в разных типах опухолей с целью проверки его роли в качестве маркера для диагностики рака. Обнаружено, что уровень ферритина был выше у больных раком головы и шеи (стандартизированная разность средних (СРС) 3,88; ДИ 0,42–7,34), раком легких (СРС 1,72; ДИ 0,67–2,78), раком поджелудочной железы (СРС 6,79; ДИ 5,66–7,91) и почечно-клеточным раком (СРС 1,77; ДИ 0,48–3,05). Более того, на поздних стадиях (III и IV стадии) уровни ферритина были выше, чем у здоровых взрослых (СРС 4,89; ДИ 2,72–7,06 и СРС 8,40; ДИ 6,99–9,82 соответственно). Авторами сделан вывод, что ферритин может выступать в роли маркера рака поджелудочной железы, почечно-клеточной карциномы, рака легких и рака головы и шеи и является чувствительным маркером для выявления запущенных стадий опухолей [16].

В другом исследовании также была обнаружена связь концентрации ферритина и трансферрина в сы-

воротке крови и риска развития рака легких [17]. Аналогичные данные приводят и другие авторы [18].

Международная гистологическая классификация Всемирной организации здравоохранения выделяет >20 гистологических подтипов злокачественных новообразований шейки матки [19]. Самым часто встречающимся гистологическим подтипом РШМ является плоскоклеточный рак (от 72 до 80 %). Другими подтипами являются аденокарцинома (до 10–20 %) и железисто-плоскоклеточный рак (<5 %) [20].

Клинические рекомендации по лечению больных РШМ не дают отдельных указаний по лечению редко встречающихся гистологических подтипов. Недостаточно известно и об их факторах риска, особенностях клинического течения, метастазирования и прогноза. К сожалению, наше понимание биологических особенностей разных гистологических подтипов РШМ ограничено. В доступных источниках описаны особенности системного влияния разных типов злокачественных опухолей на показатели крови. Однако нет работ, исследующих особенности такого влияния при разных гистологических подтипах РШМ.

Целью нашего исследования было выявление особенностей системного влияния разных гистологических подтипов РШМ на кроветворение и систему свертывания крови.

Материалы и методы

Было проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, в котором приняли участие больные РШМ, обратившиеся для обследования и лечения в поликлинику Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России в период с 1997 по 2022 г. Регистрировались демографические признаки (регион проживания, возраст) и клинические характеристики: показатели лабораторных исследований (общего анализа крови, биохимического анализа крови и коагулограммы), клиническая и хирургическая стадия РШМ.

Показатели крови, использованные в исследовании: СОЭ (норма до 30 мм/ч), гемоглобин (норма 120–165 г/л), количество эритроцитов (норма $4,0–5,5 \times 10^{12}/л$), гематокрит (норма 36,0–48,0 %), средний объем эритроцита (норма 80–100 фл.), среднее содержание гемоглобина в эритроците (норма 26,0–34,0 пг), количество тромбоцитов (норма $180–350 \times 10^9/л$), количество лейкоцитов (норма $4,0–9,0 \times 10^9/л$), активированное частичное тромбиновое время (норма 26,0–37,0 с), протромбиновое время, тромбиновое время (ТВ) (норма 14,6–22,0 с), фибриноген (норма 2,0–4,0 г/л), РФМК (норма 0–4 мг/дл), Д-димер (норма 0–0,55 мг/л ФЭЕ), агрегация тромбоцитов с АДФ (норма 80–120 %), активность антитромбина III (норма

80–120 %), международное нормализованное отношение (норма 0,90–1,30 отн. ед.), плазминоген (норма 75,0–140,0 %), Хагеман-зависимый фибринолиз (норма 4,0–12,0 мин), общий белок (норма 64–83 г/л), мочевины (норма 2,5–8,3 ммоль/л), креатинин (норма 53–97 ммоль/л), аспартатаминотрансфераза (норма до 41 ед/л), аланинаминотрансфераза (норма до 40 ед/л), гамма-глутамилтранспептидаза (норма до 30 ед/л), щелочная фосфатаза (ЩФ) (норма до 270 ед/л), С-реактивный белок (СРБ) (норма 0–5,0 мг/л), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) (норма 0–480 ед/л), сывороточное железо (норма 10,7–32,2 мкмоль/л), трансферрин (норма 2,0–3,6 г/л), ферритин (норма 10–120 мкг/мл), насыщение трансферрина железом (норма 15–50 %).

Кроме того, в выборку были включены данные догоспитального инструментального обследования: ультразвукового исследования органов малого таза, брюшной полости и регионарных лимфатических узлов, магнитно-резонансной томографии малого таза с контрастированием и хирургического стадирования (гистологического исследования послеоперационного материала). Таким образом, в каждом случае был установлен клинический диагноз, подтвержденный результатами гистологического исследования.

Все больные были поделены на группы в зависимости от гистологического подтипа РШМ (плоскоклеточный (ПРШМ), железисто-плоскоклеточный (ЖПРШМ), аденокарцинома шейки матки (АКШМ)) и стадии заболевания по FIGO и TNM.

Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Python 3.9. Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Statsmodels и SciPy. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Шапиро–Уилка. Расчеты проводились методами непараметрической статистики, поскольку проверка показала, что данные в исследовании не имели нормального распределения. В качестве центра распределения рассчитали медиану, в качестве показателей вариации — квартили (Me [Q1; Q3]). Для сравнения 2 несвязанных выборок использовали U-критерий Манна–Уитни, для 3 и более — критерий Краскела–Уоллиса. С целью изучения взаимосвязи между явлениями, представленными количественными данными, использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Rs). Результаты качественных признаков выразили в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Минимальный объем выборки при уровне значимости 5 % для сохранения статистической мощности в 80 % составляет 385 участников. Выборка, включив-

шая 428 пациенток, является достаточной для того, чтобы выявить различия в 5 %.

Результаты

В целом исходная база данных включала 428 больных (из них 61 с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени злокачественности (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) (карциномой *in situ*) и 367 с РШМ) и 32 переменные. В Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена обращаются пациентки со всей России. В нашем исследовании доля больных РШМ, обратившихся из Центрального федерального округа, составила 73 %, из Приволжского федерального округа — 6 %, из Северо-Кавказского федерального округа — 5 %. Также обращались иностранцы, в основном из стран СНГ — 11 %.

Диагноз и параметры гистологического подтипа РШМ представлены в табл. 1.

Таблица 1. Демографические данные, стадии, гистологические подтипы
Table 1. Demographic data, stages, histological subtypes

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст (медиана [квартили]), лет Age (median [quartiles]), years	42 [34; 51]
Стадия по FIGO (TNM), n (%): FIGO stage (TNM), n (%):	
0 (carcinoma <i>in situ</i>)	61 (14,3)
1a1	20 (4,7)
1a2	11 (2,6)
1b1	71 (16,6)
1b2	40 (9,3)
2a	32 (7,5)
2b	35 (8,2)
3a	5 (1,2)
3b	12 (2,8)
3c1	109 (25,5)
3c2	16 (3,7)
4	16 (3,7)
Гистологический подтип, n (%): Histological subtype, n (%):	
плоскоклеточный рак шейки матки cervical squamous cell carcinoma	207 (56,4)
железисто-плоскоклеточный рак шейки матки cervical adenosquamous carcinoma	83 (22,6)
аденокарцинома шейки матки cervical adenocarcinoma	77 (21,0)

Оценка системного влияния разных гистологических подтипов РШМ на показатели периферической крови и гемостаза. Для решения этой задачи пациентки были поделены на 3 группы в зависимости от гистологического подтипа РШМ, 4-ю группу составили больные HSIL (карциномой *in situ*). Выделенные группы

больных РШМ статистически значимо не различались по возрасту ($p = 0,118$), что говорит о хорошей сравнимости данных между группами. Группу больных HSIL представляли более молодые женщины, отличия по возрасту статистически значимы (табл. 2).

Затем был проведен сравнительный анализ ранее указанных основных показателей рутинного клинического обследования. Результаты представлены в табл. 3.

Из представленных данных следует, что выделенные в зависимости от гистологического подтипа РШМ группы статистически значимо различаются по следующим показателям:

- на уровне $p \leq 0,001$: СОЭ, эритроциты, гематокрит, тромбиновое время, Д-димер, агрегация тромбоцитов с АДФ, международное нормализованное отношение, РФМК, общий белок, ЩФ и СРБ;
- на уровне $p \leq 0,05$: гемоглобин, фибриноген, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, ЛДГ, мочевины, креатинин, сывороточное железо, трансферрин, ферритин, насыщение трансферрина железом.

Из табл. 3 следует, что любое распространение опухоли за пределы базальной мембраны приводит к значимому повышению воспаления и угнетению кроветворения. В отличие от HSIL, при диагностировании РШМ отмечаются рост СОЭ и количества лейкоцитов, снижение уровня гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов. Наибольшие изменения указанных показателей характерны для РШМ, имеющего железистый компонент, что свидетельствует о некоторых «биологических особенностях», обеспечивающих более выраженное системное влияние на указанные показатели.

Любой выход опухоли за пределы «микроинвазивности» также приводит к статистически значимым изменениям всех параметров коагуляционного гемостаза, увеличению активности внутреннего (активированное частичное тромбиновое время) и внешнего (международное нормализованное отношение) пути свертывания, активации общего (ТВ) пути коагуляционного гемостаза, росту концентрации субстрата свертывания — фибриногена. При этом статистически значимы и изменения, характеризующие процесс тромбообразования (РФМК), что, вероятно, приводит к истощению системы фибринолиза за счет депрессии активности плазминогена. Все указанные процессы приводят к сдвигу системы гемостаза в сторону повышения процессов свертывания, что может сказываться на повышении риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с РШМ (по сравнению с HSIL).

Рак шейки матки активирует системное воспаление, сопровождается ростом уровня СРБ, что приводит к некоторому снижению функции почек и нарушению процессов печеночного метаболизма. Помимо статистически значимого повышения уровней креатинина и ЩФ в общей группе РШМ, выявлены некоторые биохимические особенности, связанные с гистологическим подтипом РШМ, которые в настоящее время не подлежат трактовке, но в целом могут служить описанием «системной картины болезни» для каждого гистологического подтипа.

При РШМ выявляются статистически значимые изменения обмена железа, отражающие влияние опухоли на гомеостаз. Отклонения определенных показателей обмена железа, таких как рост уровня ферритина

Таблица 2. Возраст больных HSIL и раком шейки матки в зависимости от гистологического подтипа опухоли (статистически значимые)
Table 2. Age of patients with HSIL and cervical carcinoma depending on their histological tumor subtype (significant differences)

Показатель Parameter	Все пациенты ($n = 428$) All patients ($n = 428$)	Группа 0 HSIL (карцинома <i>in situ</i>) ($n = 61$) Group 0 HSIL (carcinoma <i>in situ</i>) ($n = 61$)	Группа 1 Плоскоклеточный рак шейки матки ($n = 207$) Group 1 Cervical squamous cell carcinoma ($n = 207$)	Группа 2 Аденокарцинома шейки матки ($n = 83$) Group 2 Cervical adenocarcinoma ($n = 83$)	Группа 3 Железисто-плоскоклеточный рак шейки матки ($n = 77$) Group 3 Cervical adenosquamous carcinoma ($n = 77$)	p	Попарное сравнение Pairwise comparison
Возраст Age	42,0 [34,0; 51,0]	34,0 [29,0; 40,0]	43,0 [35,0; 52,0]	40,0 [33,0; 49,5]	44,0 [40,0; 51,0]	<0,001*	$p_{0-1} < 0,001^*$ $p_{0-2} = 0,002^*$ $p_{0-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,041^*$

*Статистически значимо при $p < 0,05$.

*Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Таблица 3. Основные статистически значимые показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы и обмена железа у больных HSIL и раком шейки матки (в зависимости от гистологического подтипа опухоли)

Table 3. Significant differences in the complete blood count, liver function tests, blood clotting, and iron metabolism between patients with HSIL and different histological subtypes of cervical cancer

Показатель, норма Parameter, reference range	Все пациентки (n = 428) All patients (n = 428)	Группа 0 HSIL (карцинома <i>in situ</i>) (n = 61) Group 0 HSIL (carcinoma <i>in situ</i>) (n = 61)	Группа 1 Плоскоклеточный рак шейки матки (n = 207) Group 1 Cervical squamous cell carcinoma (n = 207)	Группа 2 Аденокарцинома шейки матки (n = 83) Group 2 Cervical adenocarcinoma (n = 83)	Группа 3 Железисто-плоскоклеточный рак шейки матки (n = 77) Group 3 Cervical adenosquamous carcinoma (n = 77)	p	Попарное Сравнение Pairwise comparison
Скорость оседания эритроцитов (до 30 мм/ч) Erythrocyte sedimentation rate (<30 mm/h)	12,0 [6,0; 21,0]	4,0 [2,0; 8,0]	13,0 [6,06; 22,32]	12,0 [8,0; 26,0]	14,0 [10,0; 28,0]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 <0,001* 0–3 <0,001* 1–3 = 0,022*
Лейкоциты (4,0–9,0 × 10 ⁹ /л) White blood cells (4,0–9,0 × 10 ⁹ /L)	6,4 [5,29; 7,7]	6,4 [5,4; 7,2]	6,2 [5,11; 7,6]	6,4 [5,4; 7,75]	6,7 [5,4; 8,4]	0,208	1–3 = 0,039*
Эритроциты (4,0–5,5 × 10 ¹² /л) Red blood cells (4,0–9,0 × 10 ¹² /L)	4,32 [4,1; 4,6]	4,56 [4,3; 4,8]	4,3 [4,0; 4,56]	4,4 [4,12; 4,61]	4,3 [4,12; 4,5]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 = 0,012* 0–3 <0,001*
Гемоглобин (120–165 г/л) Hemoglobin (120–165 g/L)	130,0 [118,0; 137,09]	136,0 [128,0; 140,0]	129,2 [115,0; 137,0]	131,0 [119,0; 138,0]	128,0 [117,0; 136,0]	0,002*	0–1 <0,001* 0–2 = 0,015* 0–3 <0,001*
Гематокрит Hematocrit (36,0–48,0 %)	38,3 [35,74; 40,5]	40,5 [38,9; 41,8]	38,0 [34,2; 39,85]	37,35 [35,73; 40,18]	37,9 [36,5; 40,2]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 <0,001* 0–3 <0,001*
Средний объем эритроцита (80–100 фл) Mean corpuscular volume (80–100 fL)	88,2 [83,67; 91,0]	87,9 [85,2; 92,1]	88,2 [84,08; 91,0]	88,4 [82,72; 90,25]	88,8 [82,86; 91,6]	0,712	—
Среднее содержание гемоглобина (26,0–34,0 пг) Mean corpuscular hemoglobin (26,0–34,0 pg)	29,88 [28,3; 31,4]	29,6 [28,3; 30,8]	29,8 [28,17; 31,17]	30,1 [28,37; 32,67]	30,6 [28,92; 31,57]	0,106	0–3 = 0,046* 1–3 = 0,047*
Тромбоциты (180–350 × 10 ⁹ /л) Platelets (180–350 × 10 ⁹ /L)	255,5 [215,28; 306,0]	242,0 [206,0; 281,0]	256,0 [216,5; 307,5]	252,61 [218,0; 306,0]	267,0 [215,38; 321,0]	0,299	—
Активированное частичное тромбопластиновое время (26,0–37,0 с) Partial thromboplastin time (26,0–37,0 s)	30,7 [28,7; 33,5]	29,85 [27,96; 32,5]	30,77 [29,0; 33,15]	31,9 [29,1; 35,05]	30,1 [28,35; 33,23]	0,064	0–2 = 0,016*
Протромбиновое время (10,1–13,7 с) Prothrombin time (10,1–13,7 s)	11,84 [11,3; 12,46]	11,8 [11,04; 13,0]	11,9 [11,4; 12,4]	11,8 [11,3; 12,45]	11,55 [11,2; 12,4]	0,661	—
Тромбиновое время (14,6–22,0 с) Thrombin time (14,6–22,0 s)	18,0 [16,7; 19,0]	18,5 [17,3; 18,9]	18,33 [17,28; 19,21]	17,3 [16,0; 19,0]	17,25 [15,6; 18,1]	<0,001*	0–2 = 0,03* 0–3 <0,001* 1–2 <0,001* 1–3 <0,001*

Продолжение таблицы 3
Continuation of the table 3

Показатель, норма Parameter, reference range	Все пациентки (n = 428) All patients (n = 428)	Группа 0 HSIL (карци- нома <i>in situ</i>) (n = 61) Group 0 HSIL (carci- noma <i>in situ</i>) (n = 61)	Группа 1 Плоскоклеточ- ный рак шейки матки (n = 207) Group 1 Cervical squamous cell carcinoma (n = 207)	Группа 2 Аденокарци- нома шейки матки (n = 83) Group 2 Cervical adeno- carcinoma (n = 83)	Группа 3 Железисто- плоскоклеточ- ный рак шейки матки (n = 77) Group 3 Cervical ad- enosquamous carcinoma (n = 77)	p	Попарное Сравнение Pairwise comparison
Фибриноген (2,0–4,0 g/L) Fibrinogen (2.0–4.0 g/L)	2,79 [2,4; 3,31]	2,6 [2,4; 2,9]	2,8 [2,35; 3,27]	2,8 [2,41; 3,5]	2,9 [2,59; 3,36]	0,009*	0–1 = 0,042* 0–2 = 0,027* 0–3 <0,001* 1–3 = 0,046*
Д –димер (0–0,55 мг/л ФЭЕ) D-dimer (0–0.55 mg/L FEU)	0,33 [0,22; 0,51]	0,16 [0,09; 0,25]	0,38 [0,25; 0,51]	0,35 [0,26; 0,54]	0,41 [0,27; 0,98]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 <0,001* 0–3 <0,001*
Агрегация тромбоцитов с АДФ ADP-induced platelet activation (80–120 %)	77,14 [68,22; 87,23]	94,78 [86,25; 103,86]	76,06 [64,95; 83,0]	74,73 [65,15; 85,5]	74,15 [65,9; 79,71]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 <0,001* 0–3 <0,001*
Активность антитром- бина III (80–120 %) Antithrombin III activity (80–120 %)	105,5 [100,0; 108,78]	104,06 [99,6; 109,89]	105,8 [100,83; 108,72]	105,7 [101,11; 108,0]	104,65 [97,2; 109,56]	0,25	—
Международное норма- лизованное отношение (0,90–1,30 отн. ед.) International normalized ratio (0.90–1.30 units)	1,04 [1,0; 1,06]	0,99 [0,97; 1,03]	1,04 [1,01; 1,06]	1,04 [1,01; 1,07]	1,05 [1,02; 1,07]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 <0,001* 0–3 <0,001*
Плазминоген (75,0–140,0 %) Plasminogen (75.0–140.0 %)	95,6 [72,87; 122,49]	108,88 [108,22; 109,86]	95,6 [74,16; 122,08]	95,6 [72,28; 123,32]	91,53 [53,64; 133,01]	0,486	—
Растворимые фибрин- мономерные комплексы (0–4 мг/дл) Soluble fibrin monomer complexes (0–4 mg/dL)	8,0 [5,0; 12,0]	5,24 [3,5; 8,0]	8,0 [5,39; 12,0]	7,91 [5,5; 12,55]	10,05 [6,0; 14,0]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 <0,001* 0–3 <0,001* 1–3 = 0,035*
Хагеман-зависимый фибринолиз (4,0–12,0 мин) Hageman-factor-dependent fibrinolysis (4.0–12.0 min)	7,65 [6,59; 9,58]	8,0 [6,85; 9,0]	7,64 [6,38; 9,79]	7,35 [6,54; 9,08]	8,54 [6,85; 13,17]	0,264	—
Общий белок (64–83 г/л) Total protein (64–83 g/L)	73,1 [69,28; 76,3]	73,61 [71,45; 76,0]	71,29 [68,17; 74,41]	73,73 [70,0; 77,72]	74,5 [70,0; 77,7]	<0,001*	0–1 = 0,002* 1–2 = 0,002* 1–3 = 0,001*
Аланинаминотрансфе- раза (до 40 ед/л) Alanine aminotransferase (<40 Units/L)	18,0 [13,6; 22,76]	19,5 [13,6; 23,06]	17,46 [13,37; 21,4]	19,52 [16,0; 24,83]	17,0 [13,0; 21,85]	0,016*	1–2 = 0,006* 2–3 = 0,022*
Аспаратаминотрансфе- раза (до 41 ед/л) Aspartate aminotransferase (<41 Units/L)	17,61 [14,0; 21,45]	19,4 [15,73; 21,6]	16,0 [13,33; 20,3]	18,21 [15,52; 23,93]	17,61 [14,5; 20,0]	0,007*	0–1 = 0,012* 1–2 = 0,005*

Окончание таблицы 3
End of the table 3

Показатель, норма Parameter, reference range	Все пациентки (n = 428) All patients (n = 428)	Группа 0 HSIL (карци- нома <i>in situ</i>) (n = 61) Group 0 HSIL (carci- noma <i>in situ</i>) (n = 61)	Группа 1 Плоскоклеточ- ный рак шейки матки (n = 207) Group 1 Cervical squamous cell carcinoma (n = 207)	Группа 2 Аденокарци- нома шейки матки (n = 83) Group 2 Cervical adeno- carcinoma (n = 83)	Группа 3 Железисто- плоскоклеточ- ный рак шейки матки (n = 77) Group 3 Cervical ad- enosquamous carcinoma (n = 77)	p	Попарное Сравнение Pairwise comparison
Гамма-глутамилтранс- пептидаза (до 30 ед/л) Gamma-glutamyl transpepti- dase (<30 Units/L)	21,0 [14,0; 38,34]	24,89 [24,23; 25,46]	17,64 [14,0; 36,44]	21,0 [14,16; 34,0]	34,32 [13,47; 44,0]	0,135	0–1 = 0,043*
Щелочная фосфатаза (до 270 ед/л) Alkaline phosphatase (<270 Units/L)	133,89 [84,47; 167,1]	49,98 [47,78; 56,53]	141,0 [102,53; 168,68]	133,43 [110,27; 162,68]	160,49 [128,0; 187,5]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 <0,001* 0–3 <0,001* 1–3 <0,001* 2–3 <0,001*
С-реактивный белок (0–5,0 мг/л) C-reactive protein (0–5.0 mg/L)	4,41 [0,94; 8,09]	0,92 [0,41; 3,36]	4,94 [1,27; 15,32]	4,36 [0,94; 7,17]	4,69 [1,35; 6,87]	<0,001*	0–1 <0,001* 0–2 <0,001* 0–3 <0,001* 1–2 = 0,023*
Лактатдегидрокиназа (0–480 ед/л) Lactate dehydrogenase (0–480 Units/L)	249,8 [186,99; 304,42]	235,79 [164,13; 293,59]	257,44 [195,56; 322,42]	218,03 [171,73; 286,46]	231,03 [192,16; 320,63]	0,035*	0–1 = 0,013* 1–2 = 0,04*
Мочевина (2,5–8,3 ммоль/л) Urea (2.5–8.3 mmol/L)	4,5 [3,9; 5,29]	4,62 [4,0; 5,1]	4,27 [3,79; 5,17]	4,72 [4,06; 5,65]	4,6 [4,0; 5,6]	0,030*	1–2 = 0,006*
Креатинин (53–97 ммоль/л) Creatinine (53–97 mmol/L)	74,0 [67,0; 81,97]	70,2 [66,61; 74,4]	73,97 [67,09; 81,0]	78,0 [68,5; 85,0]	75,16 [65,78; 84,0]	0,004*	0–1 = 0,009* 0–2 <0,001* 0–3 = 0,009*
Сывороточное железо (0,7–32,2 мкмоль/л) Serum iron (0.7–32.2 μmol/L)	13,89 [7,66; 17,43]	14,14 [10,19; 17,2]	12,84 [7,92; 17,0]	11,73 [6,31; 17,16]	15,95 [8,25; 25,74]	0,041*	1–3 = 0,028* 2–3 = 0,025*
Трансферрин (2,0–3,6 г/л) Transferrin (2.0–3.6 g/L)	2,82 [2,42; 3,03]	2,9 [2,61; 3,06]	2,74 [2,37; 2,98]	2,76 [2,38; 2,99]	2,86 [2,38; 3,41]	0,009*	0–1 = 0,001* 0–2 = 0,012*
Ферритин (10–120 мкг/мл) Ferritin (10–120 μg/mL)	48,57 [19,0; 70,15]	31,78 [22,5; 51,6]	53,49 [22,05; 71,93]	40,89 [15,36; 69,14]	54,37 [17,59; 68,72]	0,024*	0–1 = 0,008* 1–2 = 0,03*
Насыщение трансфер- рина железом Transferrin saturation (15–50 %)	17,98 [9,83; 26,57]	11,02 [9,56; 21,29]	20,84 [9,99; 28,31]	16,45 [9,66; 25,38]	20,4 [10,52; 27,43]	0,002*	0–1 <0,001* 0–3 = 0,001*

Статистически значимо при $p < 0,05$. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

и снижение концентрации трансферрина по сравнению с HSIL, не связаны со степенью дефицита железа в организме, а являются результатом перераспределения железа под влиянием длительного персистирующего

воспаления, что также позволяет утверждать о «системности» проявлений РШМ.

Из представленных данных следует, что ПРШМ обладает минимальным системным воздействием

Выводы

1. HSIL не оказывает статистически значимого влияния на показатели общего и биохимического анализов крови и гемостаза, которые остаются в пределах референсных значений.
2. Статистически значимые изменения показателей рутинного лабораторного исследования крови выявляются уже при микроинвазивном РШМ, что отражает системное влияние злокачественной опухоли.
3. Изменения клеточного состава и системы свертывания крови определяются гистологическим

подтипом РШМ, причем наличие железистого компонента статистически значимо связано с развитием анемии и повышением протромбогенной активности гемостаза, что может сказаться на повышении риска развития тромбоэмболических осложнений.

4. Выявлены биохимические особенности РШМ, связанные с гистологическим подтипом, также характеризующие «системную картину болезни»: изменения обмена железа, системное воспаление, негативно влияющее на функцию почек и печеночный метаболизм.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cancer Today – Global Cancer Observatory. Available at: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=2&statistic=5&prevalence=1&population_g.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (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. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p. (In Russ.)
3. Birgegard G., Aapro M.S., Bokemeyer C. et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology* 2005;68(Suppl 1):3–11. DOI: 10.1159/000083128
4. Стуклов Н.И., Леваков С.А., Ванке Н.С., Стражев С.В. Особенности анемии при заболеваниях женской репродуктивной системы, рекомендации по лечению. *Фарматека* 2010;17(211):109–14. Stuklov N.I., Levakov S.A., Banke N.S., Strazhev S.V. Features of anemia in diseases of the female reproductive system, recommendations for treatment. *Farmateka = Pharmateca* 2010;17(211):109–14. (In Russ.)
5. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005;6(6):401–10.
6. Sermsathanasawadi N., Thangrod R., Hongku K. et al. Prevalence of perioperative asymptomatic proximal deep vein thrombosis in Thai gynecologic cancer patients. *J Med Assoc Thai* 2014;97(2):153–8.
7. Ludwig R.J., Alban S., Bistran R. et al. The ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function *in vitro* correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis *in vivo*. *Thromb Haemost* 2006;95(3):535–40. DOI: 10.1160/TH05-07-0515
8. Sideras K., Schaefer P.L., Okuno S.H. et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: A phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006;81(6):758–67. DOI: 10.4065/81.6.758
9. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Карапетян Л.Г., Солопова А.Г. Тромбофилия и проблемы профилактики тромбозов у онкологических больных. *Журнал акушерства и женских болезней* 2012;61(6):3–17. Makatsariya A.D., Vorobyev A.V., Karapetyan L.G., Solopova A.G. Thrombophilia and problems of thrombosis prevention in cancer patients. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2012;61(6):3–17. (In Russ.)
10. Mandala M., Labianca R. Venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. *ESMO Clinical Recommendations for prevention and management. Thrombosis Res* 2010;125(Suppl 2):117–9.
11. Сомонова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л. Тромбозы и тромбоэмболии в онкологии. *Газета Российского общества клинической онкологии* 2015;(4):13–5. Somonova O.V., Madzhuga A.V., Elizarova A.L. Thrombosis and thromboembolism in oncology. *Gazeta Rossiyskogo obshchestva klinicheskoy onkologii = Newspaper of the Russian Society of Clinical Oncology* 2015;(4):13–5. (In Russ.)
12. Сушинская Т.В., Блинникова Л.А., Стуклов Н.И. Оценка активности системы гемостаза у больных раком шейки матки. *Вестник последиplomного медицинского образования* 2016;(1):40–6. Sushinskaya T.V., Blinnikova L.A., Stuklov N.I. Assessment of the activity of the hemostasis system in patients with cervical cancer. *Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya = Bulletin of Postgraduate Medical Education* 2016;(1):40–6. (In Russ.)
13. Komrokji R.S., Corrales-Yepes M., Kharfan-Dabaja M.A. et al. Hypoalbuminemia is an independent prognostic factor for overall survival in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2012;87(11):1006–9. DOI: 10.1002/ajh.23303
14. Bonfanti G., Bombelli L., Bozzetti F. et al. The role of CEA and liver function tests in the detection of hepatic metastases from colorectal cancer. *HPB Surg* 1990;3(1):29–36; discussion 36–7. DOI: 10.1155/1990/87874
15. Merrill A.Y., Garland M.M., Howard-McNatt M. et al. What is the utility of routine complete blood count, liver function tests, and chest X-ray in the evaluation of patients with clinically node-negative breast cancer? *Am Surg* 2019;85(1):29–33.
16. Ramírez-Carmona W., Díaz-Fabregat B., Yuri Yoshigae A. et al. Are serum ferritin levels a reliable cancer biomarker? A systematic review and meta-analysis. *Nutr Cancer* 2022;74(6):1917–26. DOI: 10.1080/01635581.2021.1982996
17. Wang Q., Cui Q., Gao J.P., Xing R. Role of iron biomarkers and iron intakes in lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol* 2022;74:127060. DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.127060
18. Plays M., Müller S., Rodriguez R. Chemistry and biology of ferritin. *Metallomics* 2021;13(5):mfab021. DOI: 10.1093/mtomcs/mfab021
19. WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs. 4th edn. Eds.: R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, C.S. Harrington. Geneva: WHO Press, 2014.
20. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2020;8(2):e191–203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6

Вклад авторов

Т.В. Сушинская: выбор тематики публикации, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание статьи;

Н.И. Стуклов: выбор тематики публикации, литературное редактирование статьи;

А.И. Кузнецов: разработка программы расчета, проведение статистического анализа;

Е.В. Щепкина: разработка дизайна статьи, проведение статистического анализа, литературное редактирование статьи, подготовка списка литературы;

С.В. Епифанова: составление резюме;

А.Д. Каприн: выбор тематики публикации, литературное редактирование статьи.

Authors' contributions

T.V. Sushinskaya: choosing the topic of publication, reviewing publications on the topic of the article, preparing a list of references, writing the article;

N.I. Stuklov: selection of publication topics, literary editing of the article;

A.I. Kuznetsov: development of a calculation program, carrying out statistical analysis;

E.V. Schepkina: development of article design, statistical analysis, literary editing of the article, preparation of a list of references;

S.V. Epifanova: resume writing;

A.D. Kaprin: selection of publication topics, literary editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.В. Сушинская / T.V. Sushinskaya: <https://doi.org/0000-0001-8812-9105>

Н.И. Стуклов / N.I. Stuklov: <https://doi.org/0000-0002-4546-1578>

Е.В. Щепкина / E.V. Schepkina: <https://doi.org/0000-0002-2079-1482>

А.И. Кузнецов / A.I. Kuznetsov: <https://doi.org/0000-0003-2182-5792>

С.В. Епифанова / S.V. Epifanova: <https://doi.org/0000-0002-7591-5120>

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://doi.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

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

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-104-113>



Эффективность и безопасность леватиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные реальной клинической практики в России

А.А. Румянцев¹, А.Э. Протасова^{2–5}, М.Ю. Шеремет⁵, А.Ю. Горяинова^{6, 7}, М.В. Волконский⁸, А.Г. Кедрова^{9, 10}, С.В. Кузьмичева¹¹, О.Н. Аймамедова¹², Х.С. Мусаева¹³, С.М. Сорока¹⁴, О.В. Романчук¹⁵, В.Н. Орлова¹⁶, Н.Г. Графт¹⁷, М.Р. Ибрагимова¹⁶, Ю.И. Мерзликина¹⁷, Л.В. Степура¹⁸, Л.Б. Татулова¹⁹, А.А. Абасова¹⁵, А.А. Акопян⁸, Е.В. Арсеньева¹⁶, Ю.В. Васильева⁸, А.В. Белоногов²⁰, Л.В. Криволапова²¹, А.А. Бобрышев¹⁵, Д.Ю. Вовк²², И.А. Луев²³, Н.Р. Абидова⁸, Р.С. Жихорев⁸, Т.А. Железкова⁸, Т.Т. Григорян²⁴, Т.А. Макаркина⁸, В.А. Екимов²⁵, А.В. Жижина¹⁵, Е.В. Карабина²⁶, О.А. Кучевская¹⁶, В.М. Филиппова⁸, Т.А. Линченко²⁷, А.А. Лисаева¹⁶, А.Н. Федорова¹⁶, К.С. Майстренко¹⁶, Е.В. Маркизова¹⁵, Е.В. Когай¹, Е.П. Красноруцкая⁸, М.Е. Попова¹⁷, Ю.Ю. Пчелин¹⁶, Р.А. Рянжина²⁸, Д.Б. Сидоров¹¹, Е.Б. Шахнович²⁵, С.М. Алексеев¹⁴, М.В. Зинькевич¹⁴, И.О. Белогорцев¹⁴, В.А. Чубенко²⁸, В.М. Моисеенко²⁸, Н.Х. Абдулоева²⁸, А.А. Лебединец¹⁴, Л.В. Страх⁵, Л.К. Семенов¹⁴, М.Б. Болиева²⁹, Ф.З. Айдаева¹³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁵ООО «АВА-ПЕТЕР»; Россия, 196634 Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, 4, корп. 2;

⁶ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146;

⁷ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

⁸ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125130 Москва, Старопетровский проезд, 6;

⁹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

¹⁰Академия последипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

¹¹КДЦ ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900 Балашиха, ул. Карбышева, 6;

¹²ГБУЗ МО «Люберецкий онкологический диспансер»; Россия, 140006 Люберцы, Октябрьский проспект, 338;

¹³ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Чеченской Республики; Россия, 364029 Грозный, ул. Леонова, 81;

¹⁴ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 191104 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37–39;

¹⁵Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 108814 Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

¹⁶ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

¹⁷ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

¹⁸ГБУ РО «Онкодиспансер» в г. Шахты; Россия, 346500 Шахты, ул. Шевченко, 153;

¹⁹ГБУЗ МО «Можайская центральная районная больница»; Россия, 143200 Можайск, ул. Амбулаторная, 1;

²⁰ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; Россия, 125367 Москва, Ивановское шоссе, 3;

²¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 119435 Москва, ГСП-1, Абрикосовский переулок, 2;

- ²²ГБУЗ МО «Домодедовская больница»; Россия, 142005 Домодедово, ул. Пирогова, 9;
²³Клиника доктора Ласкова; Россия, 121467 Москва, ул. Молодогвардейская, 2, корп. 1;
²⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, корп. 28;
²⁵МБУЗ «Городская больница № 1»; Россия, 141070 Королев, ул. Циолковского, 24;
²⁶ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»; Россия, 300053 Тула, ул. Яблочкова, 1Б;
²⁷ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 432017 Ульяновск, ул. 12 Сентября, 90;
²⁸ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А;
²⁹ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия — Алания; Россия, 362002 Владикавказ, ул. Зортова, 2

Контакты: Алексей Александрович Румянцев alexeyumta@gmail.com

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность терапии леватинибом и пембролизумабом для лечения рака эндометрия (РЭ) с профицитом системы репарации (proficient mismatch repair, pMMR) в рутинной практике в России.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое ретроспективное когортное исследование, включившее данные лечения рецидивирующего и метастатического РЭ пациенток из 37 онкологических центров в России с мая 2020 г. по апрель 2023 г. Включались пациентки с гистологически верифицированным РЭ без признаков микросателлитной нестабильности, получившие ≥ 1 курса терапии пембролизумабом/леватинибом. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования, дополнительно проанализированы клинические характеристики пациенток, оценены частота объективного ответа и профиль токсичности терапии.

Результаты. В исследование было включено 100 пациенток. Медиана возраста составила 65 (30–83) лет. Наиболее частым гистологическим подтипом опухоли была эндометриодная аденокарцинома (68 %); серьезная аденокарцинома отмечена в 22 % случаев, другие типы опухоли – в 10 %. Все пациентки имели профицит системы репарации/микросателлитно-стабильную опухоль. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,75 мес (95 % доверительный интервал 0,7–33,8), частичный ответ на терапию отмечен у 24 % пациенток. Во время лечения частота редукции дозы по причине нежелательных явлений составила 44 %. Наиболее частыми нежелательными явлениями были слабость у 26 (26 %) пациенток, артериальная гипертензия у 20 (20 %) пациенток и гипотиреоз у 14 (14 %) пациенток.

Выводы. В проведенном исследовании реальной клинической практики в России у больных рецидивирующим и метастатическим РЭ без дефицита системы репарации (pMMR-опухоли), прошедших терапию леватинибом и пембролизумабом, получено подтверждение клинической эффективности и управляемости лечением.

Ключевые слова: иммунотаргетная терапия, пембролизумаб, леватиниб, рак эндометрия, реальная клиническая практика

Для цитирования: Румянцев А.А., Протасова А.Э., Шерemet М.Ю. и др. Эффективность и безопасность леватиниба и пембролизумаба в лечении рака эндометрия: данные реальной клинической практики в России. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):104–113. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-104-113>

Efficacy and safety of lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of endometrial cancer: data from routine clinical practice in Russia

A.A. Rumyantsev¹, A.E. Protasova^{2–5}, M. Yu. Sheremet⁵, A. Yu. Goryainova^{6, 7}, M. V. Volkonskiy⁸, A.G. Kedrova^{9, 10}, S. V. Kuzmicheva¹¹, O. N. Aymamedova¹², Kh. S. Musaeva¹³, S. M. Soroka¹⁴, O. V. Romanchuk¹⁵, V. N. Orlova¹⁶, N. G. Graft¹⁷, M. R. Ibragimova¹⁶, Yu. I. Merzlikina¹⁷, L. V. Stepura¹⁸, L. B. Tatulova¹⁹, A. A. Abasova¹⁵, A. A. Akopyan⁸, E. V. Arsenyeva¹⁶, Yu. V. Vasilyeva⁸, A. V. Belonogov²⁰, L. V. Krivolapova²¹, A. A. Bobryshev¹⁵, D. Yu. Vovk²², I. A. Luev²³, N. R. Abidova⁸, R. S. Zhikhorev⁸, T. A. Zhelezkova⁸, T. T. Grigoryan²⁴, T. A. Makarkina⁸, V. A. Ekimov²⁵, A. V. Zhizhina¹⁵, E. V. Karabina²⁶, O. A. Kuchevskaya¹⁶, V. M. Filippova⁸, T. A. Linchenko²⁷, A. A. Lisaeva¹⁶, A. N. Fedorova¹⁶, K. S. Maystrenko¹⁶, E. V. Markizova¹⁵, E. V. Kogay¹, E. P. Krasnorutskaya⁸, M. E. Popova¹⁷, Yu. Yu. Pchelin¹⁶, R. A. Ryzhikova²⁸, D. B. Sidorov¹¹, E. B. Shakhnovich²⁵, S. M. Alekseev¹⁴, M. V. Zinkevich¹⁴, I. O. Belogortsev¹⁴, V. A. Chubenko²⁸, V. M. Moiseenko²⁸, N. Kh. Abduloeva²⁸, A. A. Lebedinets¹⁴, L. V. Strakh⁵, L. K. Semenov¹⁴, M. B. Bolieva²⁹, F. Z. Aydaeva¹³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

- ⁴V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;
⁵AVA-PETER LLC; Bld. 2, 4 Ilyushina St., Saint Petersburg 196634, Russia;
⁶Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;
⁷Kuban State Medical University; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;
⁸Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 6 Staropetrovskiy Proezd, Moscow 125130, Russia;
⁹Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;
¹⁰Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;
¹¹Moscow Regional Oncology Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha 143900, Russia;
¹²Lyubertsy Oncology Dispensary; 338 Oktyabrskiy Prospekt, Lyubertsy 140006, Russia;
¹³Republican Oncology Dispensary, Ministry of Health of Chechen Republic; 81 Leonova St., Grozny 364029, Russia;
¹⁴Leningrad Regional Clinical Oncology Dispensary; 37–39 Liteyny Prospekt, Saint Petersburg 191104, Russia;
¹⁵Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan, Kommunarka, Moscow 108814, Russia;
¹⁶City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;
¹⁷A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Enthuziastov, Moscow 111123, Russia;
¹⁸Oncology Dispensary of Shakhty; 153 Shevchenko St., Shakhty 346500, Russia;
¹⁹Mozhaisk Central District Hospital; 1 Ambulatornaya St., Mozhaisk 143200, Russia;
²⁰National Medical Research Center, Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia; 3 Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;
²¹B.V. Petrovskiy Russian Research Center of Surgery; 2 Abrikosovskiy Pereulok, GSP-1, Moscow 119435, Russia;
²²Domodedovo Hospital; 9 Pirogova St., Domodedovo 142005, Russia;
²³Dr. Laskov's Clinic; Bld. 1, 2 Molodogvardeyskaya St., Moscow 121467, Russia;
²⁴S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Bld. 28, 52-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
²⁵City Hospital No. 1; 24 Tsiolkovskogo St., Korolev 141070, Russia;
²⁶Tula Regional Oncology Dispensary; 1B Yablochkova St., Tula 300053, Russia;
²⁷Regional Clinical Oncology Dispensary; 90 12-go Sentyabrya St., Ulyanovsk 432017, Russia;
²⁸N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Medical Care (Oncology); 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;
²⁹Republican Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia – Alania; 2 Zortova St., Vladikavkaz 362002, Russia

Contacts: Aleksey Aleksandrovich Rumyantsev alexeymma@gmail.com

Aim. To assess the efficacy and safety of lenvatinib and pembrolizumab for the treatment of mismatch repair-proficient endometrial cancer (EC) in routine clinical practice in Russia.

Materials and methods. This multicenter, retrospective, cohort study included patients with recurrent and metastatic EC from 37 cancer centers in Russia treated between May 2020 and April 2023. Patients with histologically verified EC without microsatellite instability who received ≥ 1 course of pembrolizumab/lenvatinib therapy were included in the study. The primary endpoint was progression-free survival; the clinical characteristics of the patients were additionally analyzed, the objective response rate and the toxicity profile of therapy were assessed.

Results. The study included 100 patients. Median age was 65 (30–83) years. The most common histologic tumor subtype was endometrioid adenocarcinoma (68 %); serous adenocarcinoma was diagnosed in 22 % of cases, other types of tumor – 10 % of cases. All patients had pMMR/microsatellite-stable tumors. The median progression-free survival was 7.75 months (95 % confidence interval 0.7–33.8), and a partial response to therapy was observed in 24 % of patients. Almost half of the patients (44 %) required dose reduction due to adverse events. The most common adverse events included fatigue ($n = 26$; 26 %), hypertension ($n = 20$; 20 %), and hypothyroidism ($n = 14$; 14 %).

Conclusion. This study confirms the clinical efficacy of lenvatinib and pembrolizumab in patients with recurrent and metastatic EC without mismatch repair system deficiency (pMMR-tumors) in routine clinical practice.

Keywords: targeted therapy, pembrolizumab, lenvatinib, endometrial cancer, routine clinical practice

For citation: Rumyantsev A.A., Protasova A.E., Sheremet M.Yu. et al. Efficacy and safety of lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of endometrial cancer: data from routine clinical practice in Russia. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(4):104–113. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-104-113>

Введение

Рак эндометрия (РЭ) — наиболее распространенное онкогинекологическое заболевание в России [1]. Забо-

леваемость и смертность, связанные с РЭ, возрастают, рубеж в 24 тыс. выявленных новых случаев РЭ и более 6700 зарегистрированных смертей преодолен в 2021 г. [1].

Показатели долговременной выживаемости при распространенных формах РЭ остаются неудовлетворительными: при ранних стадиях (I–II) опухолевого процесса 5-летняя выживаемость составляет около 95 %, снижаясь до 18 % при наличии отдаленных метастазов.

Стандартный подход к терапии распространенного РЭ – хирургическое лечение, с последующей химиотерапией и лучевой терапией по клиническим показаниям [2]. Гормонотерапия может быть опцией выбора для пациенток с высокодифференцированной карциномой при отсутствии быстрого прогрессирования заболевания на фоне 1-й линии терапии [2]. Наиболее часто используемая 1-я линия терапии – комбинация паклитаксела и карбоплатина, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне данного варианта лечения составляет около 13 мес, частота объективного ответа (ЧОО) достигает 50 % [3]. В то же время для лечения рецидивирующего РЭ после платиносодержащей химиотерапии единственной доступной опцией в течение длительного периода времени была монокомпонентная химиотерапия, однако при использовании этих опций объективный ответ не превышал 10–15 %. Последние несколько лет ознаменовались значительными позитивными изменениями в лечении рецидивов РЭ. Исследования в области иммунотерапии опухолей позволили выявить подгруппу пациенток с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-high), высокочувствительных к терапии пембролизумабом. В этой категории больных, на долю которых приходится до 25 % пациенток с метастатическим РЭ, ЧОО на монотерапию пембролизумабом достигает 57 %. Комбинация пембролизумаба и ленватиниба, перорального антиангиогенного ингибитора фактора роста эндотелиоцитов и фибробластов, была зарегистрирована в России в 2020 г., потенциально открыв возможности иммунотерапии для остальных 70–80 % пациенток с микросателлитно-стабильными (MSS) опухолями/опухолями с профицитом системы репарации (pMMR). При этом реальный охват лекарственной терапией онкологических больных остается недостаточным, что rebует рационализации выбора терапии [4]. В этих условиях уточнение безопасности проводимой терапии, получение данных эффективности терапии вне «идеальных условий» клинического исследования приобретают характер клинической необходимости [5].

Проведенные исследования реальной практики лечения РЭ комбинацией ленватиниба и пембролизумаба в России позволили получить первые данные по ее эффективности и безопасности [6] и выявить первые клинико-морфологические особенности пациенток с прогрессирующим РЭ в зависимости от длительности ВБП [7]. Тем не менее небольшая выборка, неполнота данных и разница в популяциях оставляют

вопрос оценки эффективности и безопасности терапии ленватинибом и пембролизумабом для лечения РЭ открытым.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности комбинации пембролизумаба и ленватиниба в реальной клинической практике с целью получения данных по возможности экстраполяции результатов регистрационных исследований 111/KEYNOTE-146 и 309/KEYNOTE-775 на реальную практику лечения пациенток в Российской Федерации.

Материалы и методы

В исследование ретроспективно включались пациентки с распространенным и рецидивирующим РЭ, получившие ≥ 1 линии системной химиотерапии с включением препаратов платины, не подлежащие хирургическому и лучевому лечению, прошедшие не менее 2 курсов терапии ленватинибом и пембролизумабом, имеющие данные не менее 2 визуализирующих методов исследования и описание нежелательных явлений (НЯ) во время терапии ленватинибом и пембролизумабом, оцененных по шкале СТСАЕ 5.0. В исследование включались пациентки из 37 исследовательских центров. Включение пациенток в исследование проводилось в период с июля 2020 г. по февраль 2022 г. Все больные имели морфологическую (гистологическую) верификацию диагноза, известный морфологический подтип опухоли, определявшийся по результатам гистологического исследования, и статус опухоли (MSS или pMMR), подтвержденный методами полимеразной цепной реакции или иммуногистохимии соответственно.

Начальные рекомендованные дозы: 200 мг пембролизумаба внутривенно 1 раз в 3 нед и 20 мг ленватиниба внутрь 1 раз в день. Лечение ленватинибом и пембролизумабом продолжалось до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности либо невозможности введения пембролизумаба или получения ленватиниба по любой другой причине, включая отказ от продолжения терапии или отсутствие препаратов.

Оценка объективного ответа опухоли на лечение проводилась по общепринятым критериям RECIST 1.1 в соответствии с оценкой лечащего врача, допускалось использование компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Основным оцениваемым показателем исследования была ВБП, которая определялась как временной интервал между началом терапии ленватинибом и пембролизумабом до зарегистрированного прогрессирования заболевания или смерти пациентки по любой причине. ЧОО определялась как доля пациенток с зарегистрированным полным и частичным ответом, частота клинической эффективности – как доля пациентов с полным ответом, частичным ответом и стабилизацией заболевания.

Клинические характеристики анализировались методами описательной статистики. Анализ выживаемости выполнен методом Каплана–Мейера. Оценка профиля безопасности терапии осуществлялась в соответствии с критериями СТСАЕ 5.0. Так как исследование носило ретроспективный характер, предварительного расчета статистической гипотезы не проводилось.

Результаты

Характеристика больных. В данный анализ реальной клинической практики было включено 100 пациенток с рецидивирующим или распространенным РЭ в удовлетворительном состоянии, медиана возраста больных составила 65 (30–83) лет. Основные клинические характеристики пациенток представлены в табл. 1.

Медиана количества предшествующих линий химиотерапии составила 3 (1–5). Распределение больных в зависимости от гистологического типа рака отражено на рис. 1.

Неoadъювантную терапию получили 5 % пациенток, адъювантную системную терапию – 33 %. Распределение пациенток по стадиям заболевания приведено в табл. 1.

Режимы терапии, полученные пациентками в 1-й линии, приведены в табл. 2. Всего описано 16 режимов терапии. Наиболее часто используемым режимом была комбинация карбоплатина и паклитаксела (70 %), в то время как режимы гормональной терапии использовались в 6 % случаев, что косвенно сопоставляется с преобладающими агрессивными гистологическими типами рака. Применение ленватиниба и пембролизумаба в 1-й линии терапии описывалось у пациенток с ранним прогрессированием после системной терапии карбоплатином и паклитакселом.

Эффективность терапии ленватинибом и пембролизумабом. При лечении РЭ медиана ВБП (рис. 2) составила 7,75 (0,7–33,8) мес, медиана длительности наблюдения – 9,7 (1,4–33,8) мес.

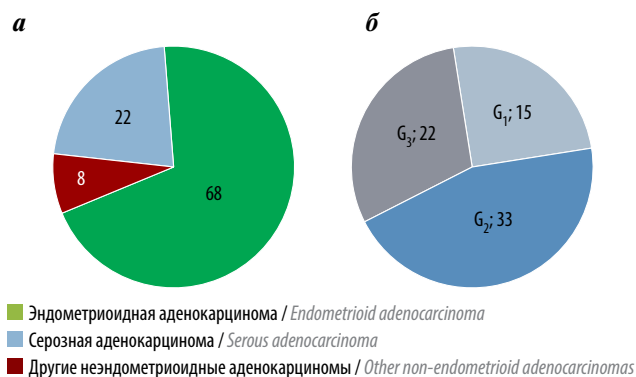


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от гистологического типа рака (а) и степени злокачественности опухоли (б)

Fig. 1. Distribution of patients by histological type of cancer (a) and tumor's grade of malignancy (b)

Таблица 1. Характеристика пациенток, вошедших в анализ (n = 100)

Table 1. Characteristics of patients included in the analysis (n = 100)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст (медиана), лет Age (median), years	65 (30–83)
pMMR-статус pMMR status	MSS 99 %
Статус ECOG (n = 32), n (%): ECOG performance status (n = 32), n (%):	
0–1	86 (86,0)
>2	14 (14,0)
Гистологический тип рака, n (%): Histology, n (%):	
эндометриоидная аденокарцинома endometrioid adenocarcinoma	68 (68,0)
серозная аденокарцинома serous adenocarcinoma	22 (22,0)
другие неэндометриоидные аденокарциномы other non-endometrioid adenocarcinomas	10 (10,0)
Висцеральные метастазы, n (%) Visceral metastases, n (%)	52 (52,0)
Адъювантная лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия ± брахитерапия), n (%): Adjuvant radiotherapy (external beam radiotherapy + brachytherapy), n (%):	
да yes	47 (47,0)
нет/неизвестно no/unknown	53 (54,0)
Предшествующая системная терапия, n (%): Previous systemic therapy, n (%):	
препараты платины и таксаны platinum-based drugs and taxanes	94 (94,0)
другие комбинации цитостатиков other combinations of cytostatic drugs	6 (6,0)
Число предшествующих линий химиотерапии (медиана) Number of previous chemotherapy lines (median)	3 (1–5)
Стадия, n (%): Stage, n (%):	
IA	14 (14,0)
IB	13 (13,0)
II	10 (10,0)
IIA	4 (4,0)
IIB	2 (2,0)
IIIA	4 (4,0)
IIIB	4 (4,0)
IIIC1	7 (7,0)
IIIC2	14 (14,0)
IVA	2 (2,0)
IVB	18 (18,0)
Нет данных No data	8 (8,0)

Примечание. MSS – микросателлитно-стабильная опухоль.
Note. MSS – microsatellite-stable tumor.

Таблица 2. Режимы терапии, полученные пациентками в 1-й линии (n = 100)
Table 2. First-line treatment regimens received by study participants (n = 100)

Режим терапии Treatment regimen	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Карбоплатин + паклитаксел Carboplatin + paclitaxel	70 (70,0)
Ленватиниб + пембролизумаб Lenvatinib + pembrolizumab	3 (3,0)
Карбоплатин + паклитаксел + бевацизумаб Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab	8 (8,0)
Летрозол Letrozole	3 (3,0)
Медроксипрогестерон Medroxyprogesterone	3 (3,0)
Доксорубицин Doxorubicin	3 (3,0)
Паклитаксел + цисплатин Paclitaxel + cisplatin	1 (1,0)

Оксалиплатин Oxaliplatin	1 (1,0)
Гемцитабин Gemcitabine	1 (1,0)
Доксорубицин + ифосфамид + месна Doxorubicin + ifosfamide + mesna	1 (1,0)
Топотекан Topotecan	1 (1,0)
Пембролизумаб Pembrolizumab	1 (1,0)
Паклитаксел Paclitaxel	1 (1,0)
Паклитаксел + бевацизумаб Paclitaxel + bevacizumab	1 (1,0)
Доксорубицин + циклофосфамид Doxorubicin + cyclophosphamide	1 (1,0)
Карбоплатин Carboplatin	1 (1,0)

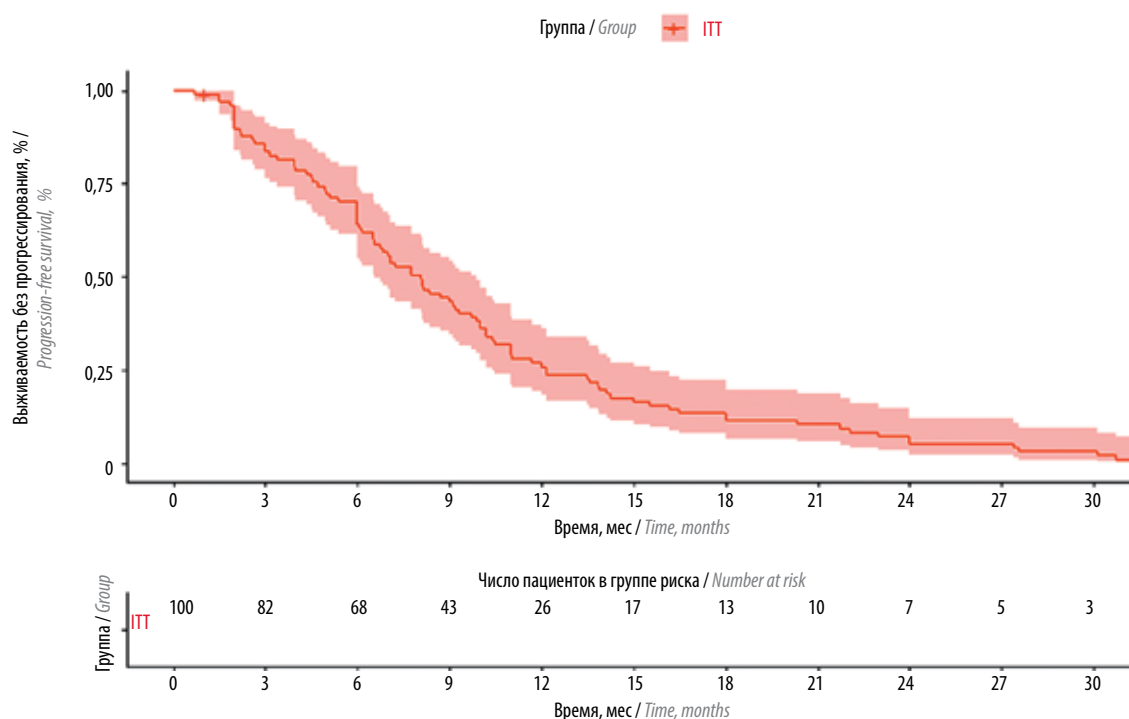


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в популяции

Fig. 2. Progression-free survival in the population

Объективные ответы на терапию ленватинибом и пембролизумабом представлены в табл. 3. Из 100 пациенток результаты объективной рентгенологической оценки 45 (45 %) пациенток к моменту окончания

сбора данных не были получены, поэтому из анализа объективных ответов они были исключены.

У 24 (24 %) пациенток зарегистрирован частичный ответ, у 24 (24 %) – стабилизация заболевания,

и только у 7 (7 %) пациенток отмечено прогрессирование заболевания как наилучший ответ на терапию. Полных ответов на терапию отмечено не было. Частота контроля заболевания составила 48 %. Медиана общей выживаемости не была рассчитана.

Приводим данные о длительности лечения левнатинобом и пембролизумабом в зависимости от линии терапии (табл. 4).

Безопасность терапии левнатинобом и пембролизумабом. Медиана числа циклов терапии левнатинобом и пембролизумабом – 11,07 (1,0–48,3). При лечении все пациентки (100 %) получили стартовую дозу левнатиноба 20 мг. Доза левнатиноба была снижена после коррекции сопутствующей терапии при выявлении НЯ (отмечены у 44 (44 %) пациенток), при этом 1 шаг редукции дозы до 14 мг имел место у 31 (31 %) пациенток, 2 шага редукции дозы до 10 мг – у 9 (9 %) пациенток и 3 шага редукции дозы до 8 мг – у 5 (5 %) пациенток. Все эпизоды прерывания и редукции дозы левнатиноба были связаны

с необходимостью коррекции НЯ. Средняя доза левнатиноба составила 17,1 (8–20) мг. Детальная информация о НЯ, выявленных при терапии левнатинобом и пембролизумабом, представлена в табл. 5.

Наиболее частыми НЯ были слабость (отмечена у 26 (26 %) пациенток), артериальная гипертензия

Таблица 5. Нежелательные явления, выявленные при лечении левнатинобом и пембролизумабом ($n = 100$)

Table 5. Adverse events detected in patients receiving lenvatinib and pembrolizumab ($n = 100$)

Нежелательное явление Adverse event	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	20 (20,0)
Диарея Diarrhea	10 (10,0)
Слабость Fatigue	26 (26,0)
Снижение аппетита Decreased appetite	8 (8,0)
Гипотиреоз Hypothyroidism	14 (14,0)
Тошнота Nausea	4 (4,0)
Стоматит Stomatitis	1 (1,0)
Боль и артралгия Pain and arthralgia	2 (2,0)
Изменение голоса Change of voice	2 (2,0)
Ладонно-подошвенный синдром Hand-foot syndrome	7 (7,0)
Другие нежелательные явления Other adverse events	10 (10,0)

Таблица 3. Эффективность терапии левнатинобом и пембролизумабом ($n = 100$)

Table 3. Efficacy of lenvatinib and pembrolizumab therapy ($n = 100$)

Объективный ответ Objective response	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
Полный ответ Complete response	0
Частичный ответ Partial response	24 (24,0)
Стабилизация Stable disease	24 (24,0)
Прогрессирование заболевания Disease progression	7 (7,0)
Нет оценки Not assessed	45 (45,0)

Таблица 4. Длительность лечения левнатинобом и пембролизумабом в зависимости от линии терапии

Table 4. Duration of treatment with lenvatinib and pembrolizumab, depending on the line of therapy

Линия терапии Treatment line	Медиана длительности терапии, мес Median treatment duration, months	Минимальная длительность терапии, мес Minimum treatment duration, months	Максимальная длительность терапии, мес Maximum treatment duration, months	Число пациенток, n Number of patients, n
1	6,5	1,5	27,5	3
2	9,7	1,0	33,8	61
3	7,9	1,0	24,0	15
4	7,3	1,5	30,7	10
5	6	0,7	27,4	11

(у 20 (20 %) пациенток) и гипотиреоз (у 14 (14 %) пациенток). К другим НЯ относятся дисфония, тромбоцитопения, полинейропатия, остеонекроз нижней челюсти, нефропатия, снижение остроты зрения, артралгии, миалгии, боль в животе, гипергликемия, одышка, гипербилирубинемия; эти НЯ были отмечены в единичных случаях.

Обсуждение

В нашем многоцентровом исследовании мы представили анализ опыта лечения ленватинибом и пембролизумабом рецидивирующего и метастатического РЭ, не подлежащего лучевой терапии, у пациенток с pMMR/MSS-опухолями в рутинной практике в России. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба продемонстрировала эффективность с приемлемым профилем токсичности. Хотя НЯ отмечались у 44 % пациенток, у них же и выполнялась редукция дозы. Тем не менее токсичность расценивается как управляемая. На декабрь 2023 г. исследование остается крупнейшим по оценке раннего опыта лечения РЭ ленватинибом и пембролизумабом. Несмотря на изменение регистрационных удостоверений ленватиниба и пембролизумаба в середине 2020 г., терапия ленватинибом и пембролизумабом после внесения их в национальные перечни стала широкодоступной спустя около 2 лет; с этим связаны большое число пациенток, у которых не зарегистрированы случаи смерти, и недостаток данных по общей выживаемости.

В исследовании II фазы 111/KEYNOTE-146, ставшем основным источником данных при регистрации показаний к применению ленватиниба и пембролизумаба при РЭ в России, ЧОО составила 36,2 % в MSS/pMMR-популяции на 24-й неделе терапии. К дате обновленного анализа ЧОО поддерживалась на уровне 37,2 %, а медиана ВБП составила 7,4 мес [8]. В исследовании III фазы 309/KEYNOTE-775 эффективность и безопасность терапии ленватинибом и пембролизумабом сравнивались с таковыми терапии по выбору врача (доксорубин и паклитаксел). ЧОО в MSS/pMMR-популяции составила 30,3 %, медиана ВБП – 6,6 мес. В другом исследовании в рутинной практике ЧОО составила также 30,3 %, а медиана ВБП – 4,6 мес [9]. ЧОО в проведенном нами исследовании оказалась ниже, чем в приведенных исследованиях, составив 24 % при большей медиане ВБП – 7,75 мес. Снижение ЧОО может иметь несколько причин. Во-первых, достаточно большое число пациенток начали терапию недавно, и опухолевые очаги у них находились в динамике уменьшения, пока не достигнув границы частичного ответа. Во-вторых, популяция в реальной практике могла быть более гетерогенной (например, в исследовании 309/KEYNOTE-775 доля пациенток из азиатских регионов составляла 4,6 %). В-третьих, рентгенологический контроль не носил однотипного характера для разных центров.

В нашем исследовании наблюдалась такая же тенденция к уменьшению длительности терапии с увеличением числа линий предшествующей химиотерапии и более поздним применением комбинации ленватиниба и пембролизумаба, как и в исследовании 309/KEYNOTE-775 [8], что может косвенно свидетельствовать о возможности рассмотрения числа линий предшествующей терапии как важного прогностического фактора.

Выявлявшиеся в процессе нашего исследования НЯ были управляемыми, однако паттерны управления НЯ отличались от таковых в исследовании 309/KEYNOTE-775. Частота НЯ в нашем исследовании была ниже, чем в исследовании 309/KEYNOTE-775 (44 % против 88,9 %) [10]. Это может быть связано, с одной стороны, с меньшей длительностью наблюдения, а с другой – с распространенными недостатками системы репортирования в реальной практике: недо-репортированием, отличием в принципах фиксации НЯ в рандомизированных исследованиях и реальной практике (выделение в отдельную группу иммуноопосредованных НЯ, репортирование об отдельном состоянии как о группе симптомов (например, репортирование о гепатите как о тошноте, рвоте и повышении уровня трансаминаз)) [11, 12]. Меньшая частота редукции дозы может отражать практику предпочтения прерывания лечения с назначением сопутствующей терапии немедленному снижению дозы. Согласно данным проведенного исследования, большинство НЯ были управляемыми с использованием поддерживающей терапии и редукции дозы.

Исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, ретроспективный дизайн, расхождения в группах при отборе. Во-вторых, сбор данных в 37 центрах и нецентрализованная система рентгенологической оценки, небольшая выборка, относительно короткий период наблюдения также требуют проведения проспективных исследований для подтверждения предварительных выводов. В-третьих, мы не собирали полностью детализированные данные о НЯ и изменении качества жизни пациенток. Тем не менее ценностью исследования остается факт наибольшего охвата самых населенных регионов России с целью оценки эффективности и безопасности терапии ленватинибом и пембролизумабом вне рамок этнических характеристик и особенностей клинической практики.

Выводы

В России комбинация ленватиниба и пембролизумаба остается предпочтительной опцией терапии больных распространенным и метастатическим РЭ, не подлежащих хирургическому и лучевому лечению, при наличии pMMR (отсутствии микросателлитной нестабильности) в опухоли. Необходимы дальнейшие проспективные исследования с длительным периодом наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.А. Шахзадовой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2021 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. — Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p. (In Russ.)
2. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли 2021; 11(3s2–1):218–32. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-14
Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical guideline for pharmacotherapy of uterine cancer and uterine sarcoma. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2021;11(3s2–1):218–32. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-14
3. Miller K.D., Nogueira L., Devasia T. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. CA Cancer J Clin 2022. DOI: 10.3322/caac.21731
4. Агафонова Ю.А., Федяев Д.В., Снеговой А.В., Омеляновский В.В. Совершенствование эффективности системы лекарственного обеспечения пациентов со злокачественными новообразованиями. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2022;15(2):209–20. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.137
Agafonova Yu.A., Fedyaev D.V., Snegovoy A.V., Omelyanovskiy V.V. Improving the effectiveness of drug supply for cancer patients. Pharmacoeconomics. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Current Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics 2022;15(2):209–20. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.137
5. Журавков А.А., Моисеенко Ф.В., Колбин А.С., Моисеенко В.М. Исследования реальной клинической практики в онкологии: тренд или необходимость? Практическая онкология 2023;24(1):59–69. DOI: 10.31917/2401059
Zhuravkov A.A., Moiseenko F.V., Kolbin A.S., Moiseenko V.M. Research of routine clinical practice in oncology: a trend or a necessity? Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2023;24(1):59–69. (In Russ.). DOI: 10.31917/2401059
6. Tyulyandina A., Kedrova A., Graft N. et al. Effectiveness and safety of lenvatinib and pembrolizumab (LenPem) therapy for endometrial cancer (EC): Results from a Russian multicenter database. Int J Gynecol Cancer 2021;31(Suppl):A123–A124. Available at: https://ijgc.bmj.com/content/31/Suppl_3/A123.3.
7. 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
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
8. 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. DOI: 10.1200/JCO.22.01021
9. How J.A., Patel S., Fellman B. et al. Toxicity and efficacy of the combination of pembrolizumab with recommended or reduced starting doses of lenvatinib for treatment of recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol 2021. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.04.034
10. Makker V., Colombo N., Herráez A.C. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in previously treated advanced endometrial cancer: Updated efficacy and safety from the randomized phase III study 309/KEYNOTE-775. J Clin Oncol 2023. DOI: 10.1200/JCO.22.02152
11. Дегтярёва Е.А., Протченко С.А., Ивлева А.Г., Имянитов Е.Н. Частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне анти-PD-1/PD-L1 терапии в реальной клинической практике. Вопросы онкологии 2022;68(2):188–99. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-2-188-199
Degtyareva E.A., Protsenko S.A., Ilevleva A.G., Imyaninov E.N. Incidence of immune-related adverse events among patients receiving anti-PD-1/PD-L1 therapy in routine clinical practice. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2022;68(2):188–99. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-2-188-199
12. Стандартная операционная процедура мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы для врачей общей практики и среднего медицинского персонала. Методические рекомендации. Под ред. М.В. Журавлевой. М., 2019. 42 с.
Standard operating procedure for monitoring the efficacy and safety of drugs in governmental healthcare institutions of Moscow for general practitioners and nursing staff. Methodological guideline. Ed. by M.V. Zhuravleva. Moscow, 2019. 42 p. (In Russ.)

Вклад авторов

А.А. Румянцев: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
А.Э. Протасова, М.Ю. Шеремет, А.Ю. Горьянова, М.В. Волконский, А.Г. Кедрова, С.В. Кузьмичева, О.Н. Аймамедова, Х.С. Мусаева, С.М. Сорока, О.В. Романчук, В.Н. Орлова, Н.Г. Графт, М.Р. Ибрагимова, Ю.И. Мерзликина, Л.В. Степура, Л.Б. Татулова, А.А. Абасова, А.А. Акопян, Е.В. Арсеньева, Ю.В. Васильева, А.В. Белоногов, Л.В. Криволапова, А.А. Бобрышев, Д.Ю. Вовк, И.А. Луев, Н.Р. Абидова, Р.С. Жихорев, Т.А. Железкова, Т.Т. Григорян, Т.А. Макаркина, В.А. Екимов, А.В. Жижилина, Е.В. Карабина, О.А. Кучевская, В.М. Филиппова, Т.А. Линченко, А.А. Лисаева, А.Н. Федорова, К.С. Майстренко, Е.В. Маркизова, Е.В. Когай, Е.П. Красноруцкая, М.Е. Попова, Ю.Ю. Пчелин, Р.А. Рянжина, Д.Б. Сидоров, Е.Б. Шахнович, С.М. Алексеев, М.В. Зинькевич, И.О. Белогорцев, В.А. Чубенко, В.М. Моисеенко, Н.Х. Абдулова, А.А. Лебединец, Л.В. Страх, Л.К. Семенов, М.Б. Болиева, Ф.З. Айдаева: набор клинического материала, получение данных для анализа.

Authors' contributions

A.A. Rumyantsev: developing the study design, collecting and analyzing the data, writing the article;
A.E. Protasova, M.Yu. Sheremet, A.Yu. Goryainova, M.V. Volkonskiy, A.G. Kedrova, S.V. Kuzmicheva, O.N. Aymamedova, Kh.S. Musaeva, S.M. Soroka, O.V. Romanchuk, V.N. Orlova, N.G. Graft, M.R. Ibragimova, Yu.I. Merzlikina, L.V. Stepura, L.B. Tatulova, A.A. Abasova, A.A. Akopyan, E.V. Arsenyeva, Yu.V. Vasilyeva, A.V. Belonogov, L.V. Krivolapova, A.A. Bobryshev, D.Yu. Vovk, I.A. Luev, N.R. Abidova, R.S. Zhikhorev, T.A. Zhelezkova, T.T. Grigoryan, T.A. Makarkina, V.A. Ekimov, A.V. Zhizhina, E.V. Karabina, O.A. Kuchevskaya, V.M. Filippova, T.A. Linchenko, A.A. Lisaeva, A.N. Fedorova, K.S. Maystrenko, E.V. Markizova, E.V. Kogay, E.P. Krasnorutskaya, M.E. Popova, Yu.Yu. Pchelin, R.A. Ryanzhina, D.B. Sidorov, E.B. Shakhnovich, S.M. Alekseev, M.V. Zinkevich, I.O. Belogortsev, V.A. Chubenko, V.M. Moiseenko, N.Kh. Abduloeva, A.A. Lebedinets, L.V. Strakh, L.K. Semenov, M.B. Bolieva, F.Z. Aydaeva: collecting clinical data for the analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Румянцев / A.A. Rumyantsev: <https://doi.org/0000-0003-4443-9974>
А.Э. Протасова / A.E. Protasova: <https://doi.org/0000-0001-7930-8048>
М.Ю. Шеремет / M.Yu. Sheremet: <https://doi.org/0009-0008-4392-0700>
А.Ю. Горьянова / A.Yu. Goryainova: <https://doi.org/0000-0001-7127-7945>
М.В. Волконский / M.V. Volkonskiy: <https://doi.org/0000-0003-4060-5015>
А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://doi.org/0000-0003-1031-9376>
С.М. Сорока / S.M. Soroka: <https://doi.org/0009-0001-4758-0757>
Л.В. Степура / L.V. Stepura: <https://doi.org/0000-0002-1008-6085>
А.А. Акопян / A.A. Akopyan: <https://doi.org/0000-0002-0893-9034>
Ю.В. Васильева / Yu.V. Vasilyeva: <https://doi.org/0000-0001-6394-1578>
И.А. Луев / I.A. Luev: <https://doi.org/0000-0002-7694-0862>
Н.Р. Абидова / N.R. Abidova: <https://doi.org/0009-0006-8989-0004>
Р.С. Жихорев / R.S. Zhikhorev: <https://doi.org/0000-0003-2281-7380>
Т.А. Железкова / T.A. Zhelezkova: <https://doi.org/0000-0001-5049-6559>
Т.А. Макаркина / T.A. Makarkina: <https://doi.org/0000-0002-1000-4262>
Е.В. Карабина / E.V. Karabina: <https://doi.org/0000-0001-6062-5318>
В.М. Филиппова / V.M. Filippova: <https://doi.org/0000-0003-1990-175X>
Е.В. Когай / E.V. Kogay: <https://doi.org/0009-0002-0391-8514>
Р.А. Рянжина / R.A. Ryanzhina: <https://doi.org/0009-0002-9370-3866>
М.В. Зинькевич / M.V. Zinkevich: <https://doi.org/0009-0005-9106-955X>
И.О. Белогорцев / I.O. Belogortsev: <https://doi.org/0009-0005-7328-8222>
В.А. Чубенко / V.A. Chubenko: <https://doi.org/0000-0001-6644-6687>
В.М. Моисеенко / V.M. Moiseenko: <https://doi.org/0000-0002-2246-0441>
Н.Х. Абдулова / N.Kh. Abduloeva: <https://doi.org/0000-0001-5236-0241>
А.А. Лебединец / A.A. Lebedinets: <https://doi.org/0009-0002-0240-6656>
Л.В. Страх / L.V. Strakh: <https://doi.org/0000-0001-5943-1081>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Финансирование. Данная публикация выпущена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Funding. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-114-122>



Обсуждение значения ультразвукового исследования для предоперационной диагностики опухолей яичников (основные положения консенсуса ведущих международных организаций, опубликованные в июне 2021 г.)

М.А. Чекалова¹, А.Г. Кедрова¹, Е.Ю. Черкасов², В.С. Кряжева³, Т.А. Грея¹

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

²ФКУЗ «Центральная поликлиника №2 Министерства внутренних дел Российской Федерации»; Россия, 115054 Москва, ул. Зацепы, 38;

³ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Контакты: Варвара Сергеевна Кряжева salvaje2005@yandex.ru

Целью данной работы является анализ основных положений консенсуса ведущих международных организаций для выделения значимых ультразвуковых признаков опухолей яичников на этапе предоперационной диагностики. Учитывая тот факт, что злокачественные опухоли яичников далеко не всегда имеют специфические признаки и доступны методам визуализации, модель стратификации рисков в системе отчетов и данных о яичниках и придатках (O-RADS) является полезным инструментом, помогающим классифицировать новообразование придатков по более высоким категориям риска.

Ключевые слова: опухоль яичников, рак яичников, O-RADS, модель, консенсус

Для цитирования: Чекалова М.А., Кедрова А.Г., Черкасов Е.Ю. и др. Обсуждение значения ультразвукового исследования для предоперационной диагностики опухолей яичников (основные положения консенсуса ведущих международных организаций, опубликованные в июне 2021 г.). Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4): 114–22. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-114-122>

Discussion of the importance of ultrasound for the preoperative diagnosis of ovarian tumors (the main provisions of the consensus of leading international organizations, published in June 2021)

M.A. Chekalova¹, A.G. Kedrova¹, E.Yu. Cherkasov², V.S. Kryazheva³, T.A. Greyan³

¹Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

²Central Clinic No. 2 of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation; 38 Zatsepa St., Moscow 115054, Russia;

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuzhiastov, Moscow 111123, Russia

Contacts: Varvara Sergeevna Kryazheva salvaje2005@yandex.ru

The aim of this work is to analyze the main provisions of consensus, leading international organizations to identify significant ultrasound signs of ovarian tumors at the stage of preoperative diagnosis. Considering the fact that malignant ovarian tumors do not always have specific signs and are accessible to imaging methods, therefore, the risk stratification model in the system of reports and data on ovaries and appendages (O-RADS) is a useful tool that helps classify the formation of appendages into higher risk categories.

Keywords: ovarian tumor, ovarian cancer, O-RADS, model, consensus

For citation: Chekalova M.A., Kedrova A.G., Cherkasov E.Yu. et al. Discussion of the importance of ultrasound for the preoperative diagnosis of ovarian tumors (the main provisions of the consensus of leading international organizations, published in June 2021). Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(4): 114–22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-114-122>

Сложности ранней диагностики злокачественных опухолей яичников

Дискуссии, касающиеся ранней диагностики опухолей яичников, продолжаются много лет, причем на каждом витке развития современных технологий звучат все более оптимистично. Однако существует парадоксальная ситуация: научные труды свидетельствуют о достижениях в ранней диагностике злокачественных новообразований яичников, в то время как показатели заболеваемости и смертности не только не снижаются, но даже растут. И остается неизменным утверждение онкогинекологов о том, что до настоящего времени многочисленные попытки решения проблемы скрининга и ранней диагностики рака яичников (РЯ) не увенчались успехом.

К сожалению, как отмечает академик, д. м. н., профессор Л.А. Ашрафян [1], до настоящего времени отсутствуют достоверные знания о вариантах предрака, частоте его перехода в рак и факторах, обеспечивающих этот переход. Таким образом, РЯ на данном этапе развития медицины не соответствует основным условиям проведения популяционного скрининга, и, по мнению академика, д.м.н., профессора В.Н. Серова [2], имеющиеся лучевые и лабораторные методы исследования хотя и существенно облегчают предварительную диагностику и помогают в маршрутизации пациенток и разработке хирургической тактики (в выборе доступа и объема операции), однако не позволяют с высокой вероятностью исключить злокачественный рост, в том числе при ультразвуковой картине одностороннего однокамерного кистозного новообразования яичников без эхографических признаков папиллярных разрастаний.

Сложности диагностики злокачественных опухолей яичников обусловлены не только бессимптомным течением на ранних стадиях процесса и способностью этих опухолей маскироваться под симптомы других заболеваний. Одна из главных причин — колоссальное морфологическое разнообразие, которого не наблюдается ни при какой другой опухоли. Один из ведущих патоморфологов страны д. м. н., профессор А.И. Карселадзе [3] следующим образом характеризует злокачественные опухоли яичников: многокомпонентное строение гонад, сочетание структур самых разных функциональных направлений обуславливают широчайший спектр гистологических форм новообразований этого органа. Если же принять во внимание еще и переходные формы, а также опухоли, в которых сочетаются 2 и более гистотипа, то количество вари-

антов новообразований яичников возрастет в геометрической прогрессии. Опухоли яичников относятся к наиболее сложному разделу современной онкоморфологии.

Тем не менее отсутствие специфических клинических и диагностических маркеров, латентное течение и низкая выявляемость РЯ на ранних стадиях не оставляют равнодушными специалистов разных направлений. В связи с этим не прекращается поиск технологий, способных улучшить дифференциальную диагностику доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичников на этапе предоперационного обследования, с целью выработки эффективной рациональной врачебной тактики. Чем и объясняется активная разработка европейскими сообществами стандартизованных диагностических моделей на основании результатов больших рандомизированных исследований.

Обзор основных положений консенсуса ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE

Европейское общество гинекологической онкологии (ESGO), Международное общество ультразвука в акушерстве и гинекологии (ISUOG), Международная группа по анализу опухолей яичников (IOTA) и Европейское общество гинекологической эндоскопии (ESGE) совместно разработали клинически значимые и основанные на доказательной базе данные по предоперационной диагностике опухолей яичников, включая методы визуализации, биомаркеры и модели прогнозирования. Представленные выводы основаны на анализе обзора литературы и совместном обсуждении, которое состояло из нескольких раундов. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE собрали многопрофильную международную группу, включающую опытных практикующих врачей и исследователей, которые являются ведущими специалистами и имеют большой клинический опыт в предоперационной диагностике опухолей яичников и ведении пациенток с данной патологией (19 экспертов по всей Европе). В группу также был включен представитель пациентки. Чтобы убедиться, что утверждения основаны на фактических данных (доказательной базе), была рассмотрена и критически оценена актуальная литература. Систематический обзор литературы по соответствующим исследованиям, опубликованным в период с 1 мая 2015 г. по 1 мая 2020 г., был проведен с использованием базы данных Medline. Поиск литературы ограничили публикациями на английском языке. Приоритет

был отдан высококачественным систематическим обзорам, метаанализам и подтверждающим когортным исследованиям, хотя также оценивались исследования с более низким уровнем доказательности. Стратегия поиска исключала редакционные статьи, письма и отчеты о клинических случаях. Таким образом, предварительные утверждения были составлены на основе обзора соответствующей литературы. Во время видеоконференции (онлайн-совещания) экспертная группа обсудила каждое предварительное заявление и был проведен первый этап голосования. Вся группа обсудила каждое предварительное заявление, и для каждого потенциального заявления был проведен первый раунд бинарного голосования («согласен»/«не согласен»). Все 20 участников приняли участие в каждом голосовании, но им было разрешено воздержаться от голосования, если они считали, что у них недостаточно опыта, чтобы согласиться/не согласиться с утверждением, или если у них имелся конфликт интересов, который можно было рассматривать как влияющий на их голосование. Если среди членов группы не было достигнуто единого мнения по конкретному заявлению (утверждению), оно удалялось. У экспертов была возможность с помощью голосования предоставить свои комментарии/предложения. Далее заявления были соответствующим образом пересмотрены. В соответствии с теми же правилами был проведен следующий этап голосования, позволяющий всей группе оценить пересмотренный вариант заявлений. Таким образом, экспертная группа достигла консенсуса по 18 заявлениям. В данном соглашении представлены заявления ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE о предоперационной диагностике опухолей яичников и оценке канцероматоза брюшины вместе с кратким изложением доказательств, подтверждающих каждое утверждение.

Представленные утверждения формируют общее мнение авторов касательно их подходов к предоперационному диагнозу РЯ и оценке распространения заболевания, основываясь на доступной литературе и доказательной базе. Предполагается, что любой клиницист, использующий данные заявления в своей практике, будет выносить личное решение в зависимости от индивидуальных клинических обстоятельств для определения дальнейшей тактики ведения пациентки. Эти заявления представлены без каких-либо гарантий относительно их содержания, использования или применения, и авторы отказываются от какой-либо ответственности за их применение каким-либо образом.

Ни методы скрининга и последующего наблюдения, ни экономический анализ методов визуализации, биомаркеров и моделей прогнозирования, рассмотренных здесь, не включены в сферу компетенции этого консенсусного заключения.

Значение опыта и профессионального уровня исследователя для заключительного результата ультразвукового исследования

Трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) часто рассматривается в клинической практике как стандартное исследование первой линии визуализации для оценки патологии придатков матки [4–7]. Показано, что диагностическая точность УЗИ при дифференциации доброкачественных и злокачественных новообразований придатков зависит от квалификации оператора [7–9]. Европейская федерация обществ по применению ультразвука в медицине и биологии (EFSUMB) опубликовала минимальные требования к обучению проведению УЗИ малого таза в Европе, включая стандарты теоретических знаний и практических навыков [10]. Они определяют 3 уровня подготовки и опыта: уровень III (эксперт) может быть присвоен практикующему врачу, который, вероятно, будет посвящать большую часть своего времени проведению гинекологических УЗИ и/или преподаванию, исследованиям и разработкам в этой области. Практикующий врач II уровня должен выполнить не менее 2000 гинекологических УЗИ. Обучение, необходимое для достижения этого уровня практики, обычно приобретается в течение периода обучения УЗИ-специалистов, которое может проводиться в рамках или после завершения программы обучения специалистов. Для поддержания компетентности на уровне II практикующие врачи должны проводить не менее 500 обследований в год. Практикующий врач I уровня должен провести минимум 300 обследований под наблюдением практикующего врача II уровня или опытного практикующего врача I уровня с опытом регулярной практики не менее 2 лет. Для поддержания статуса I уровня практикующий врач должен проводить не менее 300 обследований в год. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование оценки влияния качества УЗИ в гинекологии на ведение пациенток с подозрением на РЯ показало, что пациентки, прошедшие экспертное УЗИ (III уровень), подвергаются значительно меньшему количеству ненужных основных процедур и меньше времени находятся в стационаре по сравнению с теми, кому УЗИ проведено специалистом II уровня.

В эксперименте I. Tavoraite и соавт. 3 экзаменатора оценивали одни и те же трансвагинальные эхографические изображения опухолей яичников [11]. Как и ожидалось, врач-эксперт показал наилучшие результаты: точность определения доброкачественности или злокачественности новообразования составила 96 %, в то время как у ординатора-гинеколога 4-го года обучения она составила 82 %, а у студента последнего курса медицинского факультета после базовой подготовки — 80 %. Другие исследователи — S. Campbell в 2012 г. [12] и J. Kaijser и соавт. в 2013–2014 гг. [4, 13] —

опубликовали результаты, из которых следует, что распознавание типичной ультразвуковой картины опытным врачом — лучший способ охарактеризовать патологию яичников, а определение уровня СА-125 не улучшает диагностическую точность в прогнозировании злокачественности. О значимости роли врача, выполняющего УЗИ, и его квалификации свидетельствуют также Т. Van Gorp и соавт. [14] и D. Fischerova [15]. В проспективном многоцентровом исследовании (многоцентровой международной анализ, II фаза изучения) D. Timmerman и соавт. [8, 16, 17] оценивали значение 2 логистических регрессионных моделей (LR1 и LR2) и сопоставляли их с результатами УЗИ при выявлении опухолей яичников, выполненных специалистами различной квалификации. При этом было установлено, что экспертная оценка врачей высокой квалификации обладала и высокой достоверностью (чувствительность 96 %, специфичность 90 %), а у менее квалифицированных врачей точность диагностики опухолей яичников была существенно ниже (чувствительность 86 %, специфичность 80 %) [8, 16, 17]. На основании этого исследователи сделали вывод о том, что моделирование полезно преимущественно врачам средней квалификации для установления правильного диагноза.

Субъективная оценка, проведенная экспертами УЗИ, позволяет различать доброкачественные и злокачественные опухоли яичников [5–9]. Более того, во многих случаях эксперты имеют возможность сузить диагноз до определенного гистологического подтипа [16].

Разработка моделей стандартизации при диагностике опухолей яичников

Небольшое число наблюдений в отдельных клиниках, различная интерпретация данных УЗИ и сложности дифференциальной диагностики побудили D. Timmerman и соавт. [17] начать в 1999 г. первый этап работы международной группы специалистов по анализу опухолей яичников, называемой The International Ovarian Tumor Analysis (IOTA). Целями данной структуры явились создание правил и разработка моделей для характеристики новообразований яичников. Исследования проводились в 20 центрах разных стран, в специализированных онкологических клиниках. Для решения вопросов стандартизации, определения терминов и процедур авторы сравнивали послеоперационные морфологические результаты с отображением в В-режиме и параметрами васкуляризации с применением цветового доплеровского картирования. Помимо этого были проведены анализ диагностической эффективности результатов, полученных врачами различной квалификационной категории, изучение генеза новообразований яичников, а также роли СА-125 и других онкомаркеров в выявлении патологических изменений придатков матки. На основании обоб-

щенных данных специалисты IOTA разработали стандартизованный протокол, который они расценили на тот момент как оптимальный для описания патологических новообразований придатков матки [6].

По рекомендации группы IOTA, при описании патологического новообразования следует:

- 1) измерять его по максимальному диаметру;
- 2) описывать как однокамерное, однокамерно-солидное, многокамерное, многокамерно-солидное и солидное, в котором солидный компонент составляет >80 %;
- 3) указывать кистозный компонент (анэхогенный, низкой эхогенности, типа «матового стекла», геморрагический, смешанный);
- 4) указывать наличие эхогенных включений, дающих акустические тени;
- 5) отмечать наличие или отсутствие папиллярных разрастаний.

При исследовании брюшной полости на наличие жидкости рекомендовано в первую очередь измерять глубину позадиматочного пространства в сагиттальной плоскости, а также указывать объем свободной жидкости.

При оценке васкуляризации патологического новообразования группа IOTA рекомендует использовать балльную шкалу, включающую от 1 до 4 баллов: 1 балл — аваскуляризация, 2 балла — минимальное количество локусов, 3 балла — умеренное количество локусов, 4 балла — гипervasкуляризация.

Далее группа IOTA разработала модели прогнозирования на основе логистического регрессионного анализа [6, 8, 18]. В крупномасштабном подтвержденном исследовании C. van Holsbeke и соавт. [19] показали, что модели логистической регрессии IOTA 1 (LR1, с 12 переменными) и 2 (LR2, с 6 переменными) превосходили 12 других моделей, включая RMI. Модель LR2 была проще в использовании, чем модель LR1. A. Sayasneh и соавт. [20] убедительно продемонстрировали, что даже менее опытные УЗИ-специалисты способны точно различать доброкачественные и злокачественные новообразования яичников, используя модель IOTA LR1.

Группой IOTA были разработаны «Простые правила» (Simple Rules), которые могут быть применены к опухоли на основании наличия или отсутствия у нее 5 ультразвуковых признаков доброкачественности и 5 ультразвуковых признаков злокачественности.

Признаки доброкачественных новообразований:

- однокамерность;
- наличие солидных компонентов, которые в отечественной литературе чаще трактуются как папиллярные разрастания, максимальным диаметром <7 мм;
- наличие акустических теней;
- многокамерная опухоль с ровными контурами и диаметром <100 мм;
- аваскуляризация.

Злокачественные опухоли диагностируются на основании следующих признаков:

- солидная опухоль с неровными контурами;
- наличие асцита;
- папиллярные разрастания в количестве 4 и более;
- многокамерная опухоль с солидным компонентом, неровным контуром, диаметром >100 мм;
- выраженная васкуляризация опухоли.

Использование «Простых правил» должно учитывать принцип наличия/отсутствия включенных признаков. Так, при выявлении хотя бы 1 признака злокачественности и отсутствии признаков доброкачественности опухоль классифицируется как злокачественная. В случае обнаружения хотя бы 1 признака доброкачественности и отсутствия признаков злокачественности опухоль расценивается как доброкачественная. По мнению зарубежных коллег, использование протокола «Простых правил» с точностью 76–89 % позволяет диагностировать злокачественную опухоль яичников, однако в тех случаях, когда протокол не может быть применен, требуется консультация эксперта по ультразвуковой диагностике [21]. Трехэтапная стратегия, состоящая из последовательного использования простых описаний, «Простых правил» и субъективной оценки экспертом, обладала высокой точностью для различения доброкачественных и злокачественных поражений придатков матки [22]. «Простые правила» IOTA были интегрированы в несколько национальных клинических руководств по оценке и лечению новообразований придатков [4, 23, 24] и расценены как основная диагностическая стратегия [4].

Следующим этапом группа IOTA разработала систему оценки различных неоплазий придатков матки (ADNEXA). Это мультиклассовая модель прогнозирования риска, которая позволяет различать доброкачественные и злокачественные опухоли, а также дает возможность заподозрить пограничную опухоль, дифференцировать первичные злокачественные опухоли I и II–IV стадий и вторичные метастатические опухоли. Большое многоцентровое когортное исследование, включившее данные 4905 новообразований яичников в 17 центрах, в котором сравнивались 6 различных моделей прогнозирования (RMI, LR2, Simple Rules, модель риска Simple Rules Risk и модель ADNEX с определением уровня CA-125 или без него), продемонстрировало, что модели IOTA ADNEX и Simple Rules Risk являются лучшими моделями для описания опухоли яичников [23]. Более новую модель системы отчетов и данных о визуализации в гинекологии (GI-RADS) впервые представили F. Amig и соавт. [23] в 2009 г. и 2 года спустя проспективно проверили ее в многоцентровом исследовании [23]. Эта система отчетности количественно определяет риск злокачественности опухоли по 5 категориям:

- GI-RADS 1 — окончательно доброкачественная (оценочная вероятность злокачественности (EPM) составляет 0 %);
- GI-RADS 2 — очень вероятно доброкачественная (EPM <1 %);
- GI-RADS 3 — вероятно доброкачественная (EPM 1–4 %);
- GI-RADS 4 — вероятно злокачественная (EPM 5–20 %);
- GI-RADS 5 — очень вероятно злокачественная (EPM >20 %).

Добавление GI-RADS к определению уровня CA-125 улучшает идентификацию новообразований придатков с высоким риском злокачественности по сравнению с использованием только онкомаркера CA-125 [23, 26, 27].

В 2020–2021 гг. был опубликован словарь системы отчетности и данных о новообразованиях придатков (O-RADS) для УЗИ, включающий все соответствующие описания и определения визуализации неизменных яичников и различных поражений придатков [26, 27]. После тщательного изучения литературы и консультаций множества специалистов была разработана доказательная база терминологии для описания опухолей яичников и связанных с ними результатов O-RADS. Использование единой системы описания патологических новообразований придатков матки, предложенной группой IOTA, позволило им провести сравнение признаков опухолей яичников, относящихся к различным гистологическим типам (см. таблицу). Среди этих опухолей были как доброкачественные, так и пограничные и злокачественные. В некоторых исследованиях [29–31] авторы не давали изолированной информации по эхографическому изображению пограничных и злокачественных новообразований и рассматривали их в общей группе [32].

Рабочая группа по УЗИ O-RADS разработала систему сортировки новообразований придатков, основанной либо на дескрипторах O-RADS, либо на риске злокачественности, присвоенной новообразованию с использованием модели придатков IOTA для классификации опухолей яичников по различным категориям риска [26]. При этом следует уточнить, что в настоящее время ни система сортировки, ни дескрипторы O-RADS не прошли внешнюю валидацию. М.А. Basha и соавт. [27] определили обоснованность и надежность подхода O-RADS при диагностике новообразований яичников, используя базу данных, состоящую из 647 новообразований придатков матки, собранную ранее. На основании этого ретроспективного исследования авторы пришли к выводу о том, что система O-RADS обладает значительно более высокой чувствительностью и незначительно более низкой специфичностью, чем система GI-RADS и IOTA Simple Rules.

Ультразвуковое строение новообразования в зависимости от морфотипа пограничных и злокачественных опухолей придатков матки, n (%)

Ultrasonic structure of borderline and malignant tumors of the uterine appendages depending on their morphological type, n (%)

Гистологический диагноз Histological diagnosis	Однокамерное Single chamber	Многокамерное Multiple chambers	Однокамерно-солидное Single chamber, solid	Многокамерно-солидное Multiple chambers, solid	Солидное Solid	Без жидкостных включений No liquid inclusions
Метастатическая опухоль Metastatic tumor	1 (1,5)	8 (11,9)	2 (3,0)	12 (17,9)	44 (65,7)	35 (52,2)
Андробластома Androblastoma	0	1 (4,5)	0	6 (27,3)	16 (72,7)	Нет данных No data
Гранулезоклеточная опухоль Granular cell tumor	0	1 (4,3)	1 (4,3)	12 (52,2)	9 (39,1)	0
Опухоль Бреннера Brenner tumor	1 (20,0)	1 (20,0)	0	2 (40,0)	1 (20,0)	0
Пограничная опухоль Borderline tumor	2 (2,9)	6 (8,8)	50 (73,5)	9 (13,2)	1 (1,5)	1 (1,5)
Карцинома маточной трубы Fallopian tube carcinoma	2 (2,5)	0	10 (12,7)	14 (17,7)	53 (67,1)	36 (45,6)
Дисгерминома Dysgerminoma	0	0	0	1 (4,5 %)	21 (95,5)	21 (95,5)
Муцинозная аденокарцинома Mucinous adenocarcinoma	6 (9,1)	31 (47,0)	6 (9,1)	19 (28,8)	4 (6,1)	1 (1,5)
Серозная аденокарцинома Serosus adenocarcinoma	2 (0,5)	2 (0,5)	50 (12,3)	141 (34,7)	209 (51,5)	184 (45,3)
Эндометриоидная карцинома Endometrioid carcinoma	2 (0,8)	3 (1,3)	37 (15,5)	115 (48,1)	82 (34,3)	0
Светлоклеточная карцинома Clear-cell carcinoma	0	0	53 (34,9)	63 (41,4)	36 (23,7)	0
Опухоль эндодермального синуса Endodermal sinus tumor	0	0	0	10 (47,6)	11 (52,4)	4 (19,0)
Стромальная опухоль Stromal tumor	0	0	0	4 (11,4)	31 (88,6)	0
Всего Total	16 (1,3)	53 (4,4)	209 (17,3)	408 (33,9)	518 (43,0)	282 (23,8)*

*Исключены опухоли, в описании которых нет данных.

*Tumors with no description were excluded.

О-RADS — это стандартизированная шкала оценки результатов УЗИ и магнитно-резонансной томографии по степени риска наличия злокачественных опухолей яичников, которая включает 6 критериев оценки. Основными целями О-RADS являются улучшение междисциплинарных взаимодействий специалистов и повышение точности диагностики. Как следует из методических рекомендаций Департамента здравоохранения г. Москвы [33], основные положения системы стратификации таковы:

1) система О-RADS применима к пациенткам без острой симптоматики и существенных факторов

риска развития РЯ, таких как мутации *BRCA*, семейный анамнез;

- каждая пациентка будет классифицирована с учетом возрастного периода до и после наступления постменопаузы, определяемой как физиологическая аменорея в течение 1 года;
- обязательно указывается наибольший диаметр новообразования независимо от плоскости, в которой этот диаметр измерен;
- О-RADS применяется только к новообразованиям яичников и маточных труб, параовариальным и перитонеальным кистам, а также к новообразо-

ваниям предположительно указанного происхождения;

- 5) O-RADS не применяется к новообразованиям малого таза, которые четко идентифицируются как не исходящие из яичника или маточной трубы (за исключением параовариальных и перитонеальных кист);
- 6) рекомендации основаны на комплексном трансвагинальном и трансабдоминальном исследовании, которое при необходимости может быть дополнено трансректальным исследованием;
- 7) в случаях множественных или двусторонних поражений каждое новообразование должно быть охарактеризовано отдельно, в заключение выносятся максимальная категория O-RADS.

Система ультразвуковой стратификации риска РЯ O-RADS позволяет объективизировать данные УЗИ придатков матки и сформировать единую систему маршрутизации в рамках муниципальной системы здравоохранения, основываясь на выявленных категориях новообразований.

Общие вопросы маршрутизации пациентки при подозрении на опухоль яичника

В настоящее время УЗИ уверенно занимает одно из ведущих мест в ряду способов диагностики опухолей яичников. Это метод визуализации первой линии при подозрении на опухоль придатков матки из-за его широкой доступности, низкой стоимости, отличного пространственного разрешения (особенно при трансвагинальной визуализации) и способности отображать кровоток в солидных тканях с помощью цветового доплеровского картирования. Как показывает накопленный отечественный и зарубежный практический опыт, эхография является превосходным методом уточняющей и топической диагностики, а также надежным способом оценки эффективности лечения РЯ [34]. Большой вклад внесли многие исследователи в изучение ультразвуковой картины различных патологий яичников, благодаря чему разработаны семиотические признаки воспалительных, функциональных и ряда опухолевых образований придатков матки. Однако, несмотря на наличие уже известных нам достаточно характерных эхографических признаков отдельных морфологических типов новообразований яичников, до сих пор остается еще много вопросов, нуждающихся в осмыслении [35]. Наш многолетний опыт показывает, что хорошее знание различных семиотических вариантов опухолей яичников необходимо для их дифференциальной диагностики с неопухолевой патологией придатков матки и крайне важно для коррекции плана дальнейшего обследования пациентки [36]. Действительно, не всегда при использовании эхографии удается отличить фолликулярную кисту от гладкостенной серозной цистаденомы или гидросальпинкса, эндометриодные кисты с неравномерным распределением

взвеси — от некоторых опухолей. А заподозрить или исключить злокачественное новообразование тем более проблематично. Особенно это сложно специалистам, работающим в лечебных учреждениях общей сети, не имеющим большого опыта. Если новообразование окончательно характеризуется как неопухолевое, его можно наблюдать, или пациентку можно направить к гинекологу. При неопухолевой гинекологической патологии пациентки могут наблюдаться и лечиться консервативно или оперативно в разной степени радикальности в стандартном гинекологическом стационаре. В тех случаях, когда новообразование остается неопределенным при УЗИ (происхождение новообразования не определено или новообразование имеет сложную структуру, но не может быть с уверенностью классифицировано как доброкачественное или злокачественное), рекомендуют проведение магнитно-резонансной томографии. Определение характера опухоли, степени ее распространения — задача, которую следует решать опытному специалисту ультразвуковой или магнитно-резонансной диагностики в рамках специализированного учреждения.

К сожалению, особенность и сложность диагностики злокачественных опухолей яичников, как мы и упоминали ранее, состоит в том, что признаки злокачественности далеко не всегда доступны методам визуализации. В связи с этим модель стратификации рисков в системе отчетов и данных о яичниках и придатках O-RADS является полезным инструментом, помогающим классифицировать новообразование придатков по более высоким категориям риска.

Стремление усовершенствования дифференциальной диагностики злокачественной и доброкачественной опухоли особенно оправданно в тех случаях, когда актуален вопрос о сохранении репродуктивной функции пациентки и проведении органосохраняющей операции. Но при этом всегда следует помнить о приоритетном значении патоморфологического исследования, о том, что абсолютно полная картина доброкачественного новообразования, полученная методом визуализации, может не соответствовать в итоге результатам послеоперационного гистологического исследования. Принятие решений о лечении должно основываться на сочетании общей клинической картины заболевания, данных анамнеза, результатов определения маркеров и методов визуализации. Один диагностический метод сам по себе не должен определять путь пациентки. Окончательную тактику ведения и лечения следует определять в условиях экспертного мультидисциплинарного комплекса с учетом как диагностических результатов, так и соматического состояния пациентки, включая симптомы, предпочтения, предшествующий хирургический, медицинский и репродуктивный анамнез, с конечной целью реализации индивидуального подхода к каждой пациентке [16].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. Перспективы ранней диагностики рака яичников. Вестник РНЦРР 2014;(4):1.
Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I. et al. Prospects for early diagnosis of ovarian cancer. Vestnik RNTsRR = Bulletin of Russian Research Center of Radiology 2014;(4):1. (In Russ.)
2. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2018.
Diagnosis and treatment of benign ovarian tumors for cancer prevention. Clinical guideline (treatment protocol). 2018. (In Russ.)
3. Карселадзе А.И. Некоторые проблемы клинической морфологии эпителиальных опухолей яичников. Практическая онкология 2000;(4):14–8.
Karseladze A.I. Some problems in clinical morphology of epithelial ovarian tumors. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2000;(4):14–8. (In Russ.)
4. Kaijser J., Bourne T., Valentin L. et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: A summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;41(1):9–20. DOI: 10.1002/uog.12323
5. Meys E.M., Kaijser J., Kruitwagen R.F. et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2016;58:17–29. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.007
6. Timmerman D., Calster V.B., Testa A. et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. Am J Obstet Gynecol 2016;214:424–37. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.007
7. Valentin L., Hagen B., Tingulstad S. et al. Comparison of "pattern recognition" and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: A prospective cross validation. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:357–365. DOI: 10.1046/j.0960-7692.2001.00500.x
8. Timmerman D., Bourne T., Taylor A. A comparison of methods of the preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses. The development of a new logistic regression model. Am J Obstet Gynecol 1999;181:57–65. DOI: 10.1016/s0002-9378(99)70436-9
9. Yazbek J., Raju S.K., Ben-Nagi J. et al. Effect of quality of gynaecological ultrasonography on management of patients with suspected ovarian cancer: A randomised controlled trial. Lancet Oncol 2008;9:124–31. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70005-6
10. Education and Practical Standards Committee, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Minimum training recommendations for the practice of medical ultrasound. Ultraschall Med 2006;27:79–105. DOI: 10.1055/s-2006-933605
11. Tavoraite I., Kronlachner L., Opolskiene G. et al. Ultrasound assessment of adnexal pathology: Standardized methods and different levels of experience. Medicina 2021;57:708–16. DOI: 10.3390/medicina57070708
12. Campbell S. Ovarian cancer: Role of ultrasound in preoperative diagnosis and population screening. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;40:245–54.
13. Kaijser J., Sayasneh A., Hoorde V.K. et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2014;20:449–62. DOI: 10.1093/humupd/dmt059
14. Van Gorp T., Cadron I., Despiere E. et al. HE 4 and CA 125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. Br J Cancer 2011;104:863–70.
15. Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: A review. Ultrasound Obstetrics Gynecol 2011;38:246–66. DOI: 10.1002/uog.10054
16. Timmerman D., Planchamp F., Bourne T. et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. Int J Gynecol Cancer 2021;7(31):961–82. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002565
17. Timmerman D., Schwarzler P., Collins W.P. et al. Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: An analysis of interobserver variability and experience. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;13:11–6. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1999.13010011.x
18. Van Calster B., Van Hoorde K., Valentin L. et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. BMJ 2014;349:59. DOI: 10.1136/bmj.g5920
19. Van Holsbeke C., Van Calster B., Bourne T. et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. Clin Cancer Res 2012;18:815–25.
20. Sayasneh A., Wynants L., Preisler J. et al. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. Br J Cancer 2013;108:2448–54. DOI: 10.1038/bjc.2013.224
21. Moro F., Zannoni G.F., Arciuolo D. et al. Imaging in gynecological disease (11): Clinical and ultrasound features of mucinous ovarian tumors. Ultrasound Obstet Gynecol 2017;50:261–70. DOI: 10.1002/uog.17222
22. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Practice Bulletin No. 174. Evaluation and Management of Adnexal Masses. Obstet Gynecol 2016;128:210–26.
23. Amor F., Alcazar J., Vaccaro H. et al. GI-RADS reporting system for ultrasound evaluation of adnexal masses in clinical practice: A prospective multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;38:450–5. DOI: 10.1002/uog.9012
24. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of suspected ovarian masses in premenopausal women. Green-top Guideline 2020. No. 62.
25. Van Calster B., Valentin L., Froyman W. et al. Validation of models to diagnose ovarian cancer in patients managed surgically or conservatively: Multicentre cohort study. BMJ 2020;370:2614. DOI: 10.1136/bmj.m2614
26. Andreotti R.F., Timmerman D., Strachowski L.M. et al. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. Radiology 2020;294:168–85.
27. Basha M.A., Metwally M.I., Gamil S.A. et al. Comparison of O-RADS, GI-RADS, and IOTA simple rules regarding malignancy rate, validity, and reliability for diagnosis of adnexal masses. Eur Radiol 2021;31:674–84. DOI: 10.1007/s00330-020-07143-7
28. Andreotti R.F., Timmerman D., Benacerraf B.R. et al. Ovarian-adnexal reporting lexicon for ultrasound: A white paper of the ACR ovarian-adnexal reporting and data system committee. J Am Coll Radiol 2018;15(10):1415–29. DOI: 10.1016/j.jacr.2018.07.004
29. Glanc P., Benacerraf B., Bourne T. et al. First international consensus report on adnexal masses: Management recommendations. J Ultrasound Med 2017;36:849–63. DOI: 10.1002/jum.14197
30. Rockson O., Kora C., Ramdani A. et al. Struma ovarii: Two case reports of a rare teratoma of the ovary. J Surg Case Rep 2020;2020(12). DOI: 10.1093/jscr/rjaa493
31. Turgay B., Koyuncu K., Taşkın S. et al. Features of ovarian Brenner tumors: Experience of a single tertiary center. Turk J Obstet Gynecol 2017;14:133–7. DOI: 10.4274/tjod.98216

32. Dierickx I., Valentin L., Van Holsbeke C. et al. Imaging in gynecological disease (7): Clinical and ultrasound features of Brenner tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2012;40:706–13. DOI: 10.1002/uog.11149
33. Буланов М.Н., Чекалова М.А., Мазуркевич М.В., Ветшева Н.Н. Применение системы O-RADS при ультразвуковом исследовании придатков матки: Методические рекомендации. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. 27 с.
Bulanov M.N., Chekalova M.A., Mazurkevich M.V., Vetsheva N.N. Utility of the O-RADS system in ultrasound examination of the uterine appendages: Methodological guideline. Moscow: Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Healthcare Department, 2020. 27 p. (In Russ.)
34. Чекалова М.А. Рак яичников. Фундаментальные и клинические исследования. В кн.: Ультразвуковое исследование при раке яичников. Под ред. Н.Е. Кушлинского, Л.Ф. Гуляевой, Н.А. Огнерубовой, М.С. Стилиди. М.: Блок-принт, 2021. С. 582–615.
35. Чекалова М.А. Оvarian cancer. Fundamental and clinical research. In: *Ultrasound examination for ovarian cancer*. Ed. by N.E. Kushlinskiy, L.F. Gulyaeva, N.A. Ognerubova, M.S. Stilidi. Moscow: Blok-print, 2021. Pp. 582–615. (In Russ.)
36. Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика в онкогинекологии. В кн.: Онкогинекология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 51–76.
Chekalova M.A. Ultrasound diagnostics in gynecological oncology. In: *Gynecological oncology: national guideline*. Ed. by A.D. Kaprin, L.A. Ashrafyan, I.S. Stilidi. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. Pp. 51–76. (In Russ.)
37. Озерская И.А., Чекалова М.А., Иванов В.А., Казарян Г.Г. Анализ эхографических признаков опухолей яичников. Медицинская визуализация 2022;4(26):110–28.
Ozerskaya I.A., Chekalova M.A., Ivanov V.A., Kazaryan G.G. Analysis of echographic signs of ovarian tumors. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization* 2022;4(26):110–28. (In Russ.)

Вклад авторов

В.С. Кряжева, Т.А. Грея: написание статьи, обзор публикаций по данной тематике;
М.А. Чекалова, А.Г. Кедрова, Е.Ю. Черкасов: разработка дизайна работы.

Authors' contributions

V.S. Kryazheva, T.A. Greyan: writing the article, review of publications on this topic;
M.A. Chekalova, A.G. Kedrova, E.Yu. Cherkasov: development of the work design.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://doi.org/0000-0003-1031-9376>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 05.09.2023. **Принята к публикации:** 21.09.2023.

Article submitted: 05.09.2023. **Accepted for publication:** 21.09.2023.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-123-131>

Методы сохранения фертильности у онкологических больных в детском возрасте

Л.В. Адамян^{1, 2}, Е.В. Сибирская^{2, 3}, Л.Г. Пивазян¹, Л.Б. Обосян⁴, В.С. Ананьева⁴, А.А. Лаевская⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20/1;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Лилия Борисовна Обосян borisovna77510@gmail.com

Ежегодно у более 400 тыс. детей и подростков в возрасте до 18 лет диагностируются онкологические заболевания. Наиболее распространенными нозологиями в детском возрасте являются лейкозы, лимфомы и опухоли головного мозга. Применение химиолучевой терапии в качестве противоопухолевого лечения в данных случаях сопряжено с высоким риском гонадотоксичности. Сохранение фертильности у детей и подростков при терапии злокачественных новообразований является одним из ключевых аспектов лечения. В настоящее время в данной проблеме остается множество нерешенных вопросов, влияющих на сохранение как физического, так и психологического здоровья пациентов во взрослом возрасте. Основными методами поддержания репродуктивной функции у девочек являются криоконсервация ткани яичника или ооцитов, аутоотрансплантация яичника, применение вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе методик экстракорпорального оплодотворения и созревания ооцитов *in vitro*, оофорепексия и неоадьювантная цитопротекторная фармакотерапия. Выбор метода сохранения фертильности зависит от множества факторов: общего состояния ребенка, типа злокачественного заболевания, возраста и полового статуса пациента, возможностей медицинского учреждения, а также юридических и финансовых аспектов. Вследствие недостатка информации по вопросам онкофертильности в детском возрасте необходимо проведение масштабных многоцентровых клинических исследований с участием детей и подростков.

Ключевые слова: онкофертильность, сохранение фертильности, подростки, криоконсервация ткани яичника, криоконсервация ооцитов, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, оофорепексия, обзор

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Методы сохранения фертильности у онкологических больных в детском возрасте. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):123–31. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-123-131>

Methods for preserving fertility in childhood cancer patients

L.V. Adamyan^{1, 2}, E.V. Sibirskaya^{2, 3}, L.G. Pivazyan¹, L.B. Obosyan⁴, V.S. Ananyeva⁴, A.A. Laevskaya⁴

¹V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia;

²Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies of Federal Medical and Biology Agency of the Russia; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia

Contacts: Liliya Borisovna Obosyan borisovna77510@gmail.com

Each year, more than 400,000 children and adolescents under the age of 18 are diagnosed with cancer. The most common nosologies in childhood are leukemia, lymphoma and brain tumors. The use of chemoradiotherapy as an antitumor

treatment in these cases is associated with a high risk of gonadotoxicity. The preservation of fertility in children and adolescents during malignant tumor therapy is one of the key aspects of treatment. To date, there are many unresolved issues in this problem, affecting the preservation of both physical and psychological health of patients in adulthood. The main methods of maintaining the reproductive function in girls are cryopreservation of ovarian tissue or oocytes, ovarian autotransplantation, the use of assisted reproductive technologies, including the techniques of *in vitro* fertilization and *in vitro* oocyte maturation, oophorectomy and neoadjuvant cytoprotective pharmacotherapy. The choice of fertility preservation method depends on many factors: the overall condition of the child, the type of malignant disease, the age and sexual status of the patient, the capabilities of the medical center, as well as legal and financial aspects. Due to the lack of information on pediatric oncofertility, large-scale multicenter clinical trials involving children and adolescents are needed.

Keywords: oncofertility, fertility preservation, adolescent, oocyte cryopreservation, ovarian tissue cryopreservation, ovarian transposition, review

For citation: Adamyan L.V., Sibirskaia E.V., Pivazyan L.G. et al. Methods for preserving fertility in childhood cancer patients. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2023;19(4):123–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-123-131>

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения за 2021 г., ежегодно у 400 тыс. детей и подростков в возрасте до 19 лет диагностируют онкологические заболевания. В настоящее время существуют эффективные протоколы лечения, позволяющие сохранить жизнь более чем 80 % пациентов, столкнувшихся с онкологическим диагнозом в детстве [1]. С ростом числа людей, перенесших онкологические заболевания в молодом возрасте, вопрос о сохранении репродуктивной функции приобретает все большее значение. У большинства молодых пациентов, которым предстоит противоопухолевое лечение, применяются методы сохранения фертильности: лишь у 45 % мальчиков и 23 % девочек репродуктивная функция после проведенного лечения не пострадала [2]. Как противоопухолевая терапия, так и основное заболевание пациента могут привести к репродуктивной дисфункции и в дальнейшем к бесплодию. Противоопухолевое лечение может иметь как немедленные, так и отсроченные неблагоприятные последствия для репродуктивного здоровья [3]. По данным научных исследований, у взрослых пациентов, перенесших краниальную лучевую терапию и химиотерапию в связи с лечением лейкоза в детском возрасте, выявлены значительные нарушения фертильности и снижение частоты наступления беременности [4, 5]. Сохранение репродуктивной функции у детей и подростков при терапии злокачественных новообразований является одним из ключевых аспектов проводимого лечения, способствующим сохранению как физического, так и психологического здоровья во взрослой жизни.

Влияние основного заболевания и противоопухолевой терапии на репродуктивную функцию

Как предлагаемая противоопухолевая терапия, так и тип злокачественного новообразования, а также

общее состояние пациента способны привести к нарушению функции гонад и бесплодию. Опухоли могут оказывать влияние на весь организм, в частности на половую систему; так, например, при неходжкинских лимфомах часто наблюдается поражение яичников [5].

Основными методами лечения в детском возрасте являются химиолучевая терапия и хирургическое вмешательство. Риск гонадотоксичности прямо коррелирует с увеличением кумулятивной дозы химиотерапевтических препаратов и лучевой нагрузки [6]. В контексте лучевой терапии ключевое значение имеют зона облучения, доза облучения и репродуктивный статус пациента. При облучении абдоминальной и/или тазовой области у девочек препубертатного возраста дозой свыше 15 Гр >80 % пациенток подвергаются стерилизации. У девушек, достигших половой зрелости, критическая доза облучения составляет >80 Гр. Общее облучение тела вне зависимости от степени лучевой нагрузки сопряжено с высоким риском развития бесплодия [7]. По данным Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG), облучение области головы также может привести к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, растремыванию гипоталамуса и стимуляции секреции кортикотропина, что, в свою очередь, способствует развитию преждевременного полового созревания [8]. По результатам метаанализа W. Gao и соавт., у более 10 тыс. пациенток, прошедших курс лечения с применением облучения, была выявлена достоверная связь между применением радиотерапии и мертворождением, низкой массой тела плода, низким уровнем антимюллерова гормона, развитием острой недостаточности яичников и бесплодия [9].

В отличие от лучевой терапии, химиотерапевтическое лечение всегда обладает системным действием и оказывает токсическое влияние на все органы, в том числе и на гонады. К химиотерапевтическим агентам, повышающим риск развития дисфункции яичников,

относятся алкилирующие агенты, неклассические алкиляторы (декарбазин, темозоломид) и соединения на основе тяжелых металлов [8]. Три наиболее часто используемых препарата — циклофосфамид, цисплатин и доксорубин — провоцируют развитие преждевременной недостаточности яичников, вызывая гибель и/или ускоренную активацию примордиальных фолликулов и атрезию растущих. Данные препараты также стимулируют воспаление, что приводит к повреждению кровеносных сосудов и стромального компонента [10]. Эти результаты подчеркивают важность своевременного выполнения криоконсервации тканей яичника. Вследствие временной или перманентной недостаточности яичников у девушек постпубертатного возраста репродуктивная функция нарушается, а у девочек, не достигших полового созревания, оно откладывается или не наступает вовсе [11].

Таким образом, применение противоопухолевой терапии у детей и подростков может иметь необратимые последствия для их репродуктивного здоровья в будущем. В связи с этим перед началом лечения необходима тщательная оценка его потенциальной гонадотоксичности для дальнейшего принятия решения о подборе оптимального метода сохранения фертильности.

Факторы, влияющие на выбор метода сохранения фертильности

Ключевым аспектом для выбора подходящей стратегии поддержания репродуктивной функции является определение полового статуса пациента. В связи с физиологическими и анатомическими изменениями, происходящими во время полового созревания, методы сохранения фертильности у пациентов пре- и постпубертатного возраста различны. Пациентки препубертатного возраста не имеют зрелых гамет, у них отсутствует овуляция, в связи с чем криоконсервация яйцеклеток становится невозможной. Стимуляция овуляции противопоказана девочкам, не достигшим половой зрелости, поскольку избыточное количество гонадотропных гормонов индуцирует преждевременное половое созревание, приводящее к эндокринной дисрегуляции детского организма, недостаточности яичников, раннему закрытию эпифизарных зон роста костей и повышению риска развития гормонозависимых опухолей, в том числе рака молочной железы [12]. Подробный сбор анамнеза и оценка развития половых признаков по шкале Таннера позволят определить стадию полового созревания пациента, после чего специалистом могут быть предложены методы сохранения фертильности в зависимости от репродуктивного статуса [13].

Методы сохранения фертильности у пациентов препубертатного возраста

Единственным возможным способом сохранения половых клеток у девочек, не достигших полового со-

зревания, является криоконсервация овариальной ткани. Также данный метод может применяться у пациенток постпубертатного возраста, которым рекомендуется срочное начало противоопухолевой терапии.

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) 2020 г., только витрификация ооцитов и криоконсервация эмбрионов считаются признанными вариантами сохранения фертильности у взрослых, в то время как криоконсервация ткани яичников все еще относится к инновационным методам [14]. Напротив, в клинических рекомендациях Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) 2019 г. и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2022 г. криоконсервация ткани яичника является приемлемым способом сохранения фертильности [15, 16]. Равным образом, по данным Японского общества клинической онкологии (JSCO) 2017 г., криоконсервация ткани яичника у детей должна быть предложена в качестве метода сохранения фертильности, но в рамках клинических испытаний в центрах с опытом его проведения [17]. Метод криоконсервации овариальной ткани заключается в проведении биопсии яичника лапароскопическим путем и замораживании фрагментов коры. Удаление всего яичника является предпочтительным хирургическим методом у молодых пациенток, у которых маленький размер органа не позволяет провести многократную биопсию. В отличие от криоконсервации ооцитов или эмбрионов, преимущество заморозки ткани яичника заключается в восстановлении не только фертильности, но и эндокринных функций [18, 19]. Стоит учесть, что забор ткани яичников проводится не трансвагинально, что исключает определенные психические, физические и религиозные аспекты данной процедуры у подростков, не вступавших в половую связь. Забор ткани — инвазивная процедура, в связи с чем данное вмешательство рекомендуется предлагать лишь после тщательной оценки соотношения пользы и рисков пациентам с высокой вероятностью развития бесплодия (>80 %) [20]. Впоследствии полученная ткань яичника размораживается и трансплантируется хозяйину.

Аутологичная трансплантация может быть осуществлена путем пересадки ткани яичника на оставшийся яичник или субперитонеально в полость таза, а также подкожно или внутримышечно в область предплечья или брюшной стенки [21]. В настоящее время более чем 700 женщинам была проведена аутологичная трансплантация яичника. По результатам метаанализа Н. Khattak и соавт. с оценкой данных 539 женщин, подвергшихся пересадке замороженного трансплантата, частота наступления беременности, живорождения и выкидышей составила 37, 28 и 37 % соответственно [18]. После ретрансплантации криоконсервированной ткани сообщалось о восстановлении активности яичников в более чем 95 % случаев [22]. В отношении

применения криоконсервации ткани яичника и аутологичной трансплантации у детей в научной литературе было зарегистрировано лишь 2 случая рождения живых детей после реимплантации тканей, взятых до менархе [23, 24]. Таким образом, вопреки признанию метода криоконсервации овариальной ткани авторитетными врачебными сообществами в педиатрической практике он все еще считается экспериментальным. Также при трансплантации ткани яичника высок риск контаминации биоптата опухолевыми клетками [25]. Особое внимание стоит уделить обязательному выполнению гистологического и иммуногистохимического исследования образцов тканей на предмет наличия опухолевых клеток [26]. Согласно клиническим рекомендациям ESHRE 2020 г., отсрочка криоконсервации ткани яичников после нескольких циклов химиотерапии может способствовать уменьшению количества злокачественных клеток, однако в данном случае не исключается токсическое повреждение овариальной ткани химиотерапевтическими препаратами [27].

Для снижения риска рецидива опухолей после трансплантации возможно применение технологии созревания ооцитов *in vitro* (*in vitro* maturation, IVM), при которой примордиальные фолликулы изолируют из ткани яичника и выращивают *in vitro* до получения зрелых яйцеклеток [14]. В дальнейшем зрелые яйцеклетки подвергают процедуре экстракорпорального оплодотворения. Также изолированные фолликулы могут быть помещены внутрь альгинатного или фибринового каркаса (модель искусственного яичника), который трансплантируется хозяину [8]. Тем не менее низкая эффективность созревания ооцитов и признаки наличия морфологических аномалий в созревших клетках до сих пор остаются основными нерешенными проблемами данного метода [28]. Технология IVM является экспериментальной и в настоящее время не относится к признанным методам сохранения фертильности ни у взрослых, ни у детей.

Другой потенциальной возможностью сохранения фертильности у девочек является получение ооцитов из стволовых клеток, однако применение данного метода в клинической практике все еще остается под вопросом [29]. Явным ограничением всех экспериментальных исследований с использованием тканей яичников детей является низкая доступность таких образцов для исследования. Проведение качественного статистического анализа для развития экспериментальных методов и внедрения их в клиническую практику требует тесного международного сотрудничества и создания когорты достаточного размера.

Методы сохранения фертильности у пациентов постпубертатного возраста

В связи с окончанием процесса созревания половых клеток многие методы сохранения фертильности,

применяющиеся у взрослых, могут использоваться и у подростков, завершивших половое созревание.

Стандартным методом сохранения фертильности у девушек после полового созревания является криоконсервация ооцитов. Данная методика требует предварительной стимуляции яичников с помощью многократных инъекций антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона [30]. Контролируемая стимуляция является наиболее эффективной стратегией получения зрелых яйцеклеток. Благодаря достижениям репродуктивной медицины в настоящее время возможно осуществить стимуляцию яичников и извлечение яйцеклеток в течение 2 нед, что позволяет не откладывать начало противоопухолевой терапии надолго [31]. Так, гормональную стимуляцию следует начинать на 2-й или 3-й день менструального цикла и продолжать в течение 12 дней. По истечении этого времени проводят трансвагинальное извлечение ооцитов, как правило под седацией или анестезией [6]. Стимуляция овуляции не является лучшим выбором для гормонозависимых видов рака, таких как чувствительные к эстрогену заболевания молочной железы и гинекологические злокачественные новообразования, поскольку избыточное количество половых гормонов увеличивает риск рецидива. В руководстве по клинической практике Американского общества клинической онкологии (ASCO) говорится, что протоколы стимуляции на основе ингибиторов ароматазы в настоящее время хорошо себя зарекомендовали и не увеличивают риск рецидива заболевания в результате стимуляции яичников и последующей беременности [32].

Наиболее часто используемыми методами криоконсервации яйцеклеток являются витрификация и медленное замораживание. До внедрения методики витрификации традиционно использовались контролируемые методы медленного замораживания, успешность которых продемонстрировали многочисленные исследования [33]. В настоящее время существуют работы, доказывающие, что эффективность витрификации выше по сравнению с технологией медленного замораживания. При витрификации выше частота оплодотворения, имплантации, клинической беременности и живорождения [34]. По рекомендациям ASRM и Общества вспомогательных репродуктивных технологий, выживаемость яйцеклеток после витрификации и оттаивания составляет около 90–97 %, уровень оплодотворения – 71–79 %, скорость имплантации – 17–41 %, а вероятность клинической беременности на размороженную яйцеклетку – 4,5–12 % [35]. Однако, по результатам других научных работ, разницы между витрификацией и медленным замораживанием в показателях выживаемости не было выявлено [36].

Еще одним вариантом сохранения фертильности у пациентов в постпубертатном периоде является подавление функции яичников с помощью терапии

агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) [37]. Механизмы влияния аГнРГ на снижение овариальной токсичности при химиотерапии все еще изучаются. Одним из них может являться подавление созревания фолликулов. Химиотерапевтические препараты поражают ткани с быстрым клеточным делением, к которым относится и ткань яичников [38]. Чувствительность созревающих фолликулов к цитотоксическим агентам также подтверждает тот факт, что гонадотоксичность химиотерапии у девочек препубертатного возраста ниже, чем у взрослых [39]. Введение аГнРГ вызывает начальное высвобождение гонадотропина, что вызывает десенсибилизацию рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона. Десенсибилизация, в свою очередь, приводит к гипогонадотропному состоянию, которое удерживает фолликулы в состоянии покоя, делая их менее уязвимыми для химиоиндуцированного повреждения [40]. Также активация рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона на поверхности клеток яичников ингибирует апоптоз и снижает кровоток, в связи с чем концентрация химиотерапевтических препаратов, достигающая яичника, снижается [41, 42]. Таким образом, аГнРГ подавляют функцию яичников, оказывают прямое антиапоптотическое действие и снижают кровоток, что защищает фолликулы от цитотоксического повреждения. Однако при применении аГнРГ существуют опасения относительно повышения риска кровотечений в связи с увеличением концентрации половых стероидов, что может являться существенным ограничением у детей с панцитопенией [37]. ASCO и ASRM рекомендуют использование аГнРГ при раке молочной железы, а также в случае, когда доказанные методы сохранения фертильности, такие как криоконсервация ооцитов, эмбрионов или тканей яичников, невозможны [32, 43].

Универсальные методы сохранения фертильности

С целью сохранения функциональной ткани яичника при проведении противоопухолевой терапии возможно применение хирургического вмешательства. Так, для нивелирования токсического эффекта лучевой терапии возможно применение лапароскопической репозиции яичников (оофоропексии) у пациентов как препубертатного, так и постпубертатного возраста [17]. Рекомендуется выполнять двустороннюю транспозицию, при которой яичники должны располагаться выше и латеральнее поля лучевой терапии [44]. Перемещение проходит либо к локальным структурам, таким как ямка яичника, контралатеральный яичник и боковая стенка таза, либо к отдаленным областям, таким как подкожные области предплечья и забрюшинное пространство под брюшной стенкой [6]. По окончании лечения яичники возвращаются в исходное положение, что позволяет восстановить

репродуктивную функцию [37]. По клиническим рекомендациям ASCO и ASCO, транспозицию яичников следует выполнять пациенткам, которым планируется проведение лучевой терапии на область малого таза [8, 32]. Также оофоропексия может защитить от радиационно-индуцированной недостаточности яичников девочек, получающих облучение позвоночника для лечения опухолей центральной нервной системы [45]. В то же время специалисты должны объяснять пациентам, что процедура не имеет стопроцентной эффективности, поскольку яичники не всегда могут быть полностью защищены из-за рассеяния излучения. Стоит учитывать, что кровоснабжение яичника осуществляется из 2 источников: яичниковой артерии и ветви маточной артерии. При анатомических особенностях васкуляризации яичников и хорошо развитых маточно-яичниковых анастомозах оофоропексия может привести к нарушению кровоснабжения и, как следствие, к яичниковой недостаточности [46].

Таким образом, к основным методам сохранения фертильности у девочек и девушек до 18 лет относятся криоконсервация овариальной ткани или ооцитов, созревание ооцитов *in vitro*, аутотрансплантация, цитопротекторная фармакотерапия аГнРГ и оофоропексия. Описанные методы суммированы в таблице.

Внедрение методов сохранения фертильности в клиническую практику

Согласно опросам, среди девушек, переживших рак, только 48 % пациенток предоставляли информацию о влиянии лечения на фертильность, а методы сохранения фертильности предлагали лишь 14 % [47]. Основным фактором, препятствующим применению методов в клинической практике, является отсутствие структурированной и скоординированной программы сохранения фертильности [48]. Примеры таких программ в настоящее время уже существуют в мировой практике [49]. Одними из подходов к внедрению методов сохранения фертильности являются введение в обязательную практику выполнения оценки потенциальных рисков лечения и инициирование дискуссий о сохранении фертильности, включая варианты, преимущества, риски и затраты для пациентов [50]. Обсуждение потенциальных рисков проводимого лечения должно начинаться во время постановки диагноза [32]. Особое внимание должно уделяться раннему направлению пациенток к специалистам по репродуктивной медицине. Учитывая трудность принятия решения для пациентов, столкнувшихся с опасным для жизни заболеванием, и их родителей, пациенткам должно быть предоставлено соответствующее время для принятия решения, и раннее направление к соответствующим специалистам является ключевым фактором, обеспечивающим эту возможность [51].

Методы сохранения фертильности у онкологических больных детского возраста в зависимости от полового статуса
Methods of fertility preservation in pediatric cancer patients depending on sex status

Метод Method	Пременопаузальный период Prepubertal period	Постменопаузальный период Post-pubertal period
Криоконсервация эмбрионов Embryo cryopreservation	Не применяется ввиду отсутствия созревших ооцитов Not applicable due to lack of mature oocytes	Большинство подростков не имеют постоянного партнера; использование донорской спермы нежелательно ввиду этических аспектов Most teenagers do not have a permanent partner; the use of donor sperm is undesirable due to ethical issues
Криоконсервация ооцитов Cryopreservation of oocytes	Не применяется ввиду отсутствия созревших ооцитов Not applicable due to lack of mature oocytes	Используется. Требуется стимуляция овуляции с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Необходимо минимум 2 нед до начала лечения. Не рекомендовано при агрессивном течении заболевания. При гормонозависимых видах рака (например, при раке молочной железы) при стимуляции яичников показаны ингибиторы ароматазы Applicable. Stimulation of ovulation using gonadotropin-releasing hormone antagonists is required. A minimum of 2 weeks is required before starting treatment. Not recommended for aggressive disease. For hormone-dependent cancers (for example, breast cancer), aromatase inhibitors are indicated during ovarian stimulation
Криоконсервация ткани яичника и аутотрансплантация Cryopreservation of ovarian tissue and autotransplantation	Экспериментальный метод. Ткань яичников должна быть оценена на предмет наличия опухолевых клеток Experimental method. Ovarian tissue should be assessed for the presence of tumor cells	Экспериментальный метод. Проводится забор корковой ткани яичников, которая содержит значительное количество первичных фолликулов. Ткань яичников должна быть оценена на предмет наличия опухолевых клеток Experimental method. Sampling of ovarian cortical tissue, which contains a significant number of primary follicles, is performing. Ovarian tissue should be assessed for the presence of tumor cells
Созревание ооцитов <i>in vitro</i> (IVM) <i>In vitro</i> oocyte maturation (IVM)	Экспериментальный метод. Потенциально перспективен. Исключает контаминацию опухолевыми клетками Experimental method. Potentially promising. Excludes contamination by tumor cells	Может быть применен при наличии противопоказаний к гормональной стимуляции Can be used if there are contraindications to hormonal stimulation
Оофоропексия Oophoropexy	Возможна при облучении области таза Possible if irradiation of the pelvic area is planning	Возможна при облучении области таза Possible if irradiation of the pelvic area is planning
Применение аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона Use of gonadotropin-releasing hormone analogues	Не рекомендуется Not recommended	Экспериментальный метод. Применим при невозможности использования других методов сохранения фертильности при химиотерапии. Рекомендован при раке молочной железы Experimental method. Applicable when it is impossible to use other methods of preserving fertility during chemotherapy. Recommended for breast cancer patients

Этическая сторона вопроса

В Российской Федерации, согласно Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан», подростки имеют право на добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство с 15 лет, до этого возраста решения, касающиеся их здоровья, принимают их родители или официальные представители. Когда ребенок получает информацию о риске снижения фертильности, мнение родителя оказывает существенное влияние на его решение. Кроме того, если информация была предоставлена только родите-

лю, существует вероятность утаивания данных о здоровье ребенка от него самого. Результаты одного из опросов показали, что несовершеннолетние, еще не столкнувшиеся с беременностью, родами или браком, желают иметь детей в будущем. Однако чем меньше был возраст, тем больше опрошенных не имели никакого мнения по поводу сохранения фертильности [52]. Исследования доказывают, что подростки хотят, чтобы их взгляды учитывались, но немногие взрослые считают необходимым выполнять их желания. Важно отметить, что, учитывая возрастную группу и деликатный

характер темы, во время консультации пациентам должна предлагаться возможность свободно говорить без присутствия родителей [50]. Кроме того, учреждения могут разрабатывать образовательные материалы для заинтересованных пациентов и общественности, чтобы облегчить предоставление информации [14]. Предоставление соответствующей медицинской информации должно быть задокументировано в медицинской карте пациента, и пациенты, которые решат обратиться для применения методов сохранения фертильности, должны предоставить письменное информированное согласие [14]. Кроме того, следует учитывать технические и этические проблемы при предложении пациентам передовых и экспериментальных вариантов сохранения фертильности, которые могут применяться только в условиях клинических испытаний.

Заключение

В настоящее время в проблеме сохранения фертильности у онкологических больных в детском возрасте остается множество нерешенных вопросов. Возможными методами сохранения половой функции для детей препубертатного периода являются криоконсервирование овариальной ткани или ооцитов и дальнейшая аутотрансплантация, в том числе ооци-

тов, созревших в искусственных условиях с применением технологии IVF и/или модели искусственных гонад. Методы считаются экспериментальными и могут проводиться только в условиях клинических испытаний. После достижения полового созревания возможно применение криоконсервации ооцитов, перед забором которых проводится процедура стимуляции яичников с помощью аГнРГ. Вопрос применения препаратов аГнРГ одновременно с химиотерапией носит дискуссионный характер. Как для препубертатного, так и для постпубертатного периода при облучении области таза имеет смысл проведение оофорексии.

Выбор метода сохранения репродуктивной функции зависит от множества факторов: общего состояния ребенка, типа злокачественного заболевания, возраста и полового статуса пациента, возможности медицинского учреждения, а также юридических и финансовых аспектов. Ключевым фактором усовершенствования способов сохранения фертильности и внедрения их в клиническую практику является необходимость проведения дальнейших клинических исследований с участием детей и подростков. Кроме того, необходимо урегулирование юридических и законодательных вопросов для успешного введения способов сохранения репродуктивного потенциала в педиатрическую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lam C.G., Howard S.C., Bouffet E., Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science* 2019;363(6432):1182–6. DOI: 10.1126/science.aaw4892
- El Alaoui-Lasmali K., Nguyen-Thi P.L., Demogeot N. et al. Fertility discussions and concerns in childhood cancer survivors, a systematic review for updated practice. *Cancer Med* 2022. DOI: 10.1002/cam4.5339
- Rossi G., Kicinski M., Suci S. et al. Fertility status among long-term childhood acute lymphoblastic leukaemia survivors enrolled between 1971 and 1998 in EORTC CLG studies: results of the 58 Late Adverse Effects study. *Hum Reprod* 2022;37(1). DOI: 10.1093/humrep/deab236
- Gerstl B., Sullivan E., Koch J. et al. Reproductive outcomes following a stem cell transplant for a haematological malignancy in female cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2019;27(12). DOI: 10.1007/s00520-019-05020-8
- McCarten K.M., Nadel H.R., Shulkin B.L., Cho S.Y. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol* 2019;49(11). DOI: 10.1007/s00247-019-04529-8
- Burns K.C., Hoefgen H., Strine A., Dasgupta R. Fertility preservation options in pediatric and adolescent patients with cancer. *Cancer* 2018;124(9). DOI: 10.1002/cncr.31255
- Marci R., Mallozzi M., Di Benedetto L. et al. Radiations and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;16(1):112. DOI: 10.1186/s12958-018-0432-0
- ACOG Committee Opinion No. 747: Gynecologic Issues in Children and Adolescent Cancer Patients and Survivors. *Obstet Gynecol* 2018;132(2). DOI: 10.1097/AOG.0000000000002763
- Gao W., Liang J.X., Yan Q. Exposure to radiation therapy is associated with female reproductive health among childhood cancer survivors: a meta-analysis study. *J Assist Reprod Genet* 2015;32(8). DOI: 10.1007/s10815-015-0490-6
- Spears N., Lopes F., Stefansdottir A. et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25(6). DOI: 10.1093/humupd/dmz027
- Haavisto A., Wettergren L., Lampic C., Lähteenmäki P.M.J.K. Premature ovarian insufficiency and chance of pregnancy after childhood cancer: A population-based study (the Fex-Can study). *Int J Cancer* 2023;153(3):644–53. DOI: 10.1002/ijc.34541
- Cheng T.S., Ong K.K., Biro F.M. Adverse effects of early puberty timing in girls and potential solutions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2022;35(5). DOI: 10.1016/j.jpag.2022.05.005
- Halpern J.A., Das A., Faw C.A., Brannigan R.E. Oncofertility in adult and pediatric populations: Options and barriers. *Transl Androl Urol* 2020;9. DOI: 10.21037/tau.2019.09.27
- ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson R.A., Amantet F. et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020;2020(4):hoaa052. DOI: 10.1093/hropen/hoaa052
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112:1022–33.
- Mountzios G., Bielack S.S. ESMO Handbook of Cancer in Adolescents and Young Adults. 2022.
- Tozawa A., Kimura F., Takai Y. et al. Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines 2017 for fertility preservation in childhood, adolescent, and young adult cancer patients: part 2. *Int J Clin Oncol* 2022;27(2). DOI: 10.1007/s10147-021-02076-7

18. Khattak H., Malhas R., Craciunas L. et al. Fresh and cryopreserved ovarian tissue transplantation for preserving reproductive and endocrine function: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2022;28(3). DOI: 10.1093/humupd/dmac003
19. Kim S.S. Assessment of long term endocrine function after transplantation of frozen-thawed human ovarian tissue to the heterotopic site: 10 year longitudinal follow-up study. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(6). DOI: 10.1007/s10815-012-9757-3
20. Wallace W.H.B., Anderson R.A., Irvine D.S. Fertility preservation for young patients with cancer: Who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005;6(4). DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70092-9
21. Bystrova O., Lapina E., Kalugina A. et al. Heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a case series. *Gynecol Endocrinol* 2019;35(12):1043–9. DOI: 10.1080/09513590.2019.1648413
22. Donnez J., Dolmans M.M., Diaz C., Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: Time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril* 2015;104(5). DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.005
23. Demeestere I., Simon P., Dedeken L. et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod* 2015;30(9):2107–9. DOI: 10.1093/humrep/dev128
24. Matthews S.J., Picton H., Ernst E., Andersen C.Y. Successful pregnancy in a woman previously suffering from β -thalassaemia following transplantation of ovarian tissue cryopreserved before puberty. *Minerva Ginecol* 2018;70(4). DOI: 10.23736/S0026-4784.18.04240-5
25. Kourta D., Kanbar M., Amorim C.A. Cancer cell contamination and decontamination methods for ovaries and testes: special focus on prepubertal gonads with a view to safe fertility restoration. *Hum Reprod* 2023;38(5):780–98. DOI: 10.1093/humrep/dead054
26. Cariati F., Carbone L., Iorio G.G. et al. Cryopreservation of ovarian tissue: the biggest challenge of oncofertility. *Minerva Obstet Gynecol* 2022. DOI: 10.23736/s2724-606x.22.05066-7
27. Lambertini M., Peccatori F.A., Demeestere I. et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;31(12). DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.006
28. McLaughlin M., Albertini D.F., Wallace W.H.B. et al. Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multistep culture system. *Mol Hum Reprod* 2018;24(3). DOI: 10.1093/molehr/gay002
29. Wagner M., Yoshihara M., Douagi I. et al. Single-cell analysis of human ovarian cortex identifies distinct cell populations but no oogonial stem cells. *Nat Commun* 2020;11(1):1147. DOI: 10.1038/s41467-020-14936-3
30. Porcu E., Cipriani L., Dirodi M. et al. Successful pregnancies, births, and child development following oocyte cryostorage in female cancer patients during 25 years of fertility preservation. *Cancers (Basel)* 2022;14(6). DOI: 10.3390/cancers14061429
31. Teresa A., Santos A.S.G. Recomendações clínicas para a preservação da fertilidade no doente oncológico. Available at: <https://www.spmr.pt/attachments/recom-spmr.pdf>.
32. Oktay K., Harvey B.E., Loren A.W. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update summary. *J Oncol Pract* 2018;14(6). DOI: 10.1200/JOP.18.00160
33. Abdelhafez F.F., Desai N., Abou-Setta A.M. et al. Slow freezing, vitrification and ultra-rapid freezing of human embryos: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2010;20(2):209–22. DOI: 10.1016/j.rbmo.2009.11.013
34. Glujovsky D., Riestra B., Sueldo C. et al. Vitrification versus slow freezing for women undergoing oocyte cryopreservation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD010047. DOI: 10.1002/14651858.CD010047.pub2
35. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: A guideline. *Fertil Steril* 2013;99(1):37–43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.028
36. Youm H.S., Choi J.R., Oh D., Rho Y.H. Vitrification and slow freezing for cryopreservation of germinal vesicle-stage human oocytes: A Bayesian meta-analysis. *Cryo-Letters* 2017;38(6):455–62.
37. Appiah L.C., Fei Y.F., Olsen M. et al. Disparities in female pediatric, adolescent and young adult oncofertility: A needs assessment. *Cancers (Basel)* 2021;13(21). DOI: 10.3390/cancers13215419
38. Valsamakis G., Valtetsiotis K., Charmandari E. et al. GnRH analogues as a co-treatment to therapy in women of reproductive age with cancer and fertility preservation. *Int J Mol Sci* 2022;23(4):2287. DOI: 10.3390/ijms23042287
39. Fidler M.M., Reulen R.C., Winter D.L. et al. Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study. *BMJ* 2016;354:i4351. DOI: 10.1136/bmj.i4351
40. Chapman R.M., Sutcliffe S.B. Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving chemotherapy for Hodgkin's disease. *Blood* 1981;58(4). DOI: 10.1182/blood.v58.4.849.bloodjournal584849
41. Whitelaw P.F., Eidne K.A., Sellar R. et al. Gonadotropin-releasing hormone receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovary. *Endocrinology* 1995;136(1):172–9. DOI: 10.1210/endo.136.1.7828528
42. Reinsch R.C., Murphy A.A., Morales A.J., Yen S.S.C. The effects of RU 486 and leuprolide acetate on uterine artery blood flow in the fibroid uterus: A prospective, randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(6). DOI: 10.1016/S0002-9378(94)70332-9
43. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: An Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* 2018;110(3):380–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.034
44. Donovan E.K., Covens A.L., Kupets R.S., Leung E.W. The role of oophorectomy in patients with gynecological cancer who need radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2022;32(3). DOI: 10.1136/ijgc-2021-002471
45. Kuohung W., Ram K., Cheng D.M. et al. Laparoscopic oophorectomy prior to radiation for pediatric brain tumor and subsequent ovarian function. *Hum Reprod* 2008;23(1):117–21. DOI: 10.1093/humrep/dem368
46. Sheikh G.T., Najafi A., Cunier M. et al. Angiographic detection of utero-ovarian anastomosis and influence on ovarian function after uterine artery embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020;43(2):231–7. DOI: 10.1007/s00270-019-02305-7
47. Armand G.M., Rodriguez-Wallberg K.A., Wettergren L. et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2147–53. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.6470
48. Covelli A., Facey M., Kennedy E. et al. Clinicians' perspectives on barriers to discussing infertility and fertility preservation with young women with cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2(11):e1914511. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14511
49. Van der Perk M.E., van der Kooi A.-L.L.F., van de Wetering M.D. et al. Oncofertility care for newly diagnosed girls with cancer in a national pediatric oncology setting, the first full year experience from the Princess Máxima Center, the PEARL study. *PLoS One* 2021;16(3):e0246344. DOI: 10.1371/journal.pone.0246344
50. Johnson R.H., Kroon L. Optimizing fertility preservation practices for adolescent and young adult cancer patients. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 2013;11(1). DOI: 10.6004/jnccn.2013.0010
51. Jayeon Kim J.E.M. Early referral makes the decision-making about fertility preservation easier: a pilot survey study of young female cancer survivors. *Support Care Cancer* 2015;23(6):1663–7. DOI: 10.1007/s00520-014-2526-3
52. Takae S., Iwahata Y., Sugishita Y. et al. Survey of understanding and awareness of fertility preservation in pediatric patients: Is conversation about fertility preservation unpleasant for pediatric patients? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;13:1074603. DOI: 10.3389/fendo.2022.1074603

Вклад авторов

Л.В. Адамян: концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи;

Е.В. Сибирская: концепция и дизайн исследования, редактирование статьи;

Л.Г. Пивазян, Л.Б. Обосян: концепция и дизайн исследования, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;

А.А. Лаевская, В.С. Ананьева: сбор и обработка материала, написание статьи.

Authors' contributions

L.V. Adamyan: concept and design of the study, approval of the final version of the article;

E.V. Sibirskaya: concept and design of the study, editing the article;

L.G. Pivazyan, L.B. Obosyan: concept and design of the study, editing the article, approval of the final version of the article;

A.A. Laevskaya, V.S. Ananyeva: collection and processing of material, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.В. Адамян / L.V. Adamyan: <https://doi.org/0000-0002-3253-4512>

Е.В. Сибирская / E.V. Sibirskaya: <https://doi.org/0000-0002-4540-6341>

Л.Г. Пивазян / L.G. Pivazyan: <https://doi.org/0000-0002-6844-3321>

Л.Б. Обосян / L.B. Obosyan: <https://doi.org/0000-0002-1316-6291>

А.А. Лаевская / A.A. Laevskaya: <https://doi.org/0000-0002-5593-6549>

В.С. Ананьева / V.S. Ananyeva: <https://doi.org/0000-0002-6004-4369>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-132-139>

Комбинация пембролизумаба и лenvатиниба во 2-й линии лекарственной терапии MSS/рMMR-распространенного рака эндометрия: обзор литературы и клинический случай

А.Д. Даренская, Б.М. Медведева, А.А. Румянцев*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Анна Дмитриевна Даренская darenskaya@bk.ru

До недавнего времени прогноз больных распространенным раком эндометрия (РЭ), несмотря на проводимые стандартные методы лечения, оставался неутешительным. Ни один из цитостатиков, имеющихся в арсенале онкологических химиотерапевтов, не обеспечивал долговременного контроля болезни и длительной выживаемости пациенток, получивших стандартную платиносодержащую терапию. Очевидно, что неудовлетворительные результаты лечения больных распространенным РЭ требовали изменения подходов к терапии и указывали на необходимость разработки более эффективных режимов лечения. Углубленное понимание механизмов канцерогенеза, появление новой молекулярной классификации РЭ и разделение лечебных подходов в зависимости от биологического потенциала опухоли привели к значительному прорыву в лечении распространенного РЭ. В настоящее время в случае обнаружения в опухоли высокой микросателлитной нестабильности (high level microsatellite instability, MSI-h) или дефектов в системе репарации неспаренных оснований ДНК (deficient mismatch repair system, dMMR) (25 % случаев), при отсутствии показаний к хирургическому лечению и лучевой терапии, наиболее эффективным вариантом 2-й линии противоопухолевой терапии признана иммунотерапия пембролизумабом в монорежиме. Большая часть опухолей (около 75 % случаев) являются микросателлитно-стабильными (microsatellite-stable, MSS) и не имеют нарушений в системе репарации неспаренных оснований ДНК (proficient mismatch repair system, pMMR) (MSS/pMMR). Для данной категории пациенток оправдано назначение во 2-й линии лекарственной терапии комбинации ингибитора контрольных точек иммунитета пембролизумаба и мультитаргетного ингибитора тирозинкиназ лenvатиниба. В данной статье мы приводим обзор литературы и представляем клинический случай успешного лечения MSS/pMMR-распространенного РЭ с использованием в качестве лекарственной терапии 2-й линии (после прогрессирования на фоне платиносодержащей химиотерапии 1-й линии) комбинации пембролизумаба и лenvатиниба, с достижением долговременного контроля опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак эндометрия, микросателлитная стабильность, нарушения в системе репарации неспаренных оснований ДНК, пембролизумаб, лenvатиниб, 2-я линия лекарственной терапии, микросателлитная нестабильность, иммунотаргетная терапия, химиотерапия

Для цитирования: Даренская А.Д., Медведева Б.М., Румянцев А.А. Комбинация пембролизумаба и лenvатиниба во 2-й линии лекарственной терапии MSS/pMMR-распространенного рака эндометрия: обзор литературы и клинический случай. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):132–9. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-132-139>

Combination of pembrolizumab and lenvatinib in second-line therapy for MSS/pMMR advanced endometrial cancer: literature review and a case report

A.D. Darenskaya, B.M. Medvedeva, A.A. Rumyantsev*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia***Contacts:** Anna Dmitrievna Darenskaya darenskaya@bk.ru

Despite the existing standard treatments for endometrial cancer, the prognosis for these patients remained poor until recently. None of currently available cytostatics ensured long-term disease control and long-term survival of patients receiving standard platinum-based therapy. Poor treatment outcomes in patients with advanced endometrial cancer necessitated changes in therapeutic approaches and development of more effective treatment regimens. Better understanding of carcinogenesis mechanisms, emergence of a new molecular classification of endometrial cancer, and implementation of tailored treatment approaches based on tumor types led to a significant breakthrough in the treatment of advanced endometrial cancer. Currently, the most effective second-line therapy for endometrial cancer with high level microsatellite instability (MSI-h) or deficient mismatch repair system (dMMR) (25 % of cases), and no indications for surgery is pembrolizumab monotherapy. Most of cancers (about 75 %) are represented by microsatellite-stable and mismatch repair proficient tumors (MSS/pMMR). Patients with such tumors demonstrating disease progression after systemic therapy should receive a combinations of the immune checkpoint inhibitor pembrolizumab and the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib. In this article, we review relevant literature and report a case of successful treatment of MSS/pMMR advanced endometrial cancer with a combination of pembrolizumab and lenvatinib as a second-line therapy (after disease progression in response to platinum-containing first-line chemotherapy), which ensured long-term disease control.

Keywords: endometrial cancer, microsatellite stability, deficient mismatch repair system, pembrolizumab, lenvatinib, second-line therapy, microsatellite instability, immunotargeted therapy, chemotherapy

For citation: Darenskaya A.D., Medvedeva B.M., Rumyantsev A.A. Combination of pembrolizumab and lenvatinib in second-line therapy for MSS/pMMR advanced endometrial cancer: literature review and a case report. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(4):132–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-132-139>

Как известно, стандартным режимом химиотерапии (ХТ) 1-й линии распространенного рака эндометрия (РЭ) или его рецидивов является комбинация паклитаксела и карбоплатина [1–4]. При прогрессировании РЭ на фоне платиносодержащей ХТ 1-й линии применение цитостатиков или таргетных препаратов во 2-й линии лечения в большинстве случаев не приводило к существенным результатам (медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) не превышала 3–6 мес), что требовало разработки более эффективных режимов лечения.

В последние годы мы наблюдаем значительный прорыв в лечении распространенного РЭ. При планировании системной лекарственной терапии всем больным распространенным РЭ проводят молекулярно-генетическое тестирование на микросателлитную нестабильность (microsatellite instability, MSI). В случае обнаружения в опухоли высокой микросателлитной нестабильности (high level microsatellite instability, MSI-h) или дефектов в системе репарации неспаренных оснований ДНК (deficient mismatch repair system, dMMR) (25 % случаев [5]), при отсутствии показаний к хирургическому лечению и лучевой терапии, наиболее эффективным вариантом 2-й линии противоопухолевой терапии признана иммунотерапия пембролизумабом в монорежиме.

Большая часть опухолей (около 75 % случаев) являются микросателлитно-стабильными (microsatellite-stable, MSS) и не имеют нарушений в системе репарации неспаренных оснований ДНК (proficient mismatch repair system, pMMR). Для данной категории пациентов оправдано назначение во 2-й линии лекарственной терапии комбинации ингибитора контрольных точек

иммунитета пембролизумаба и мультитаргетного ингибитора тирозинкиназ леватиниба. В настоящее время данная терапевтическая опция прочно закреплена в российских и зарубежных клинических рекомендациях по лечению РЭ [3, 4].

Представляем клинический случай успешного лечения MSS/pMMR-распространенного РЭ с использованием в качестве лекарственной терапии 2-й линии (после прогрессирования на фоне платиносодержащей ХТ 1-й линии) комбинации пембролизумаба и леватиниба, с достижением долговременного контроля опухолевого процесса.

Клинический случай

Пациентка С., 1954 г.р. Из сопутствующих и перенесенных заболеваний стоит отметить гипертоническую болезнь III стадии, III степени повышения артериального давления, риска 4 (очень высокого), острую недостаточность мозгового кровообращения (2011 г.), транзиторную ишемическую атаку (2016 г.) на фоне гипертонического криза.

В 2020 г. диагностировано злокачественное новообразование эндометрия, клинически стадировано как cT1aN0M0 (IA стадия), по поводу чего 23.06.2020 выполнена лапароскопическая экстирпация матки с придатками. Гистологически — умереннодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома, растущая преимущественно в пределах эндометрия, с участками прорастания в миометрий на глубину до 0,5 см (<1/3 толщины миометрия), без признаков лимфоваскулярной инвазии и перинеурального роста, с распространением на слизистую оболочку цервикального канала на глубину до 0,1 см, протяженностью не менее 1,3 см.

Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением.

При очередном контрольном обследовании в октябре 2021 г., через 16 мес после хирургического лечения, было выявлено прогрессирование заболевания. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости и органов малого таза (КТ ОБП и ОМТ) с внутривенным (в/в) контрастированием от 12.10.2021, отмечено опухолевое поражение забрюшинных лимфатических узлов (ЛУ) по ходу левой общей подвздошной артерии до 1,0 см по короткой оси (к. о.) (рис. 1, а), ЛУ в правой паховой области до 1,0 см по к. о. (рис. 1, б) (верифицированы морфологически) и ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов до 4,0 см по к. о. (рис. 1, в). В наиболее крупном конгломерате опухолево-пораженных правых подвздошных ЛУ определялась центрально расположенная зона некроза (см. рис. 1, в).

С 18.01.2022 по 05.05.2022 проведено 6 курсов ХТ 1-й линии в режиме паклитаксел + карбоплатин (в стандартных дозах). Из нежелательных явлений (НЯ) зарегистрированы артралгия/миалгия II–III степени, астения I–II степени, alopecia II степени, периферическая сенсорная невропатия II–III степени, в связи с чем, начиная с 4-го курса ХТ, доза паклитаксела была редуцирована на 1 уровень — до 150 мг/м². Максимальный достигнутый эффект — стабилизация болезни.

При очередном контрольном обследовании в июне 2022 г. выявлено прогрессирование заболевания. По данным КТ ОБП и ОМТ с в/в контрастированием от 08.06.2022, отмечены увеличение размеров опухолево-пораженных ЛУ по ходу левой общей подвздошной артерии с 1,0 до 1,4 см по к. о. и появление новых рядом расположенных пораженных ЛУ до 1,0 см по к. о. (рис. 2, а), уменьшение размеров ЛУ в правой паховой области с 1,0 до 0,7 см по к. о. (рис. 2, б) и увеличение ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов с 4,0 до 5,0 см по к. о. (рис. 2, в). Структура наиболее крупного конгломерата опухолево-пораженных правых подвздошных ЛУ стала более солидной (см. рис. 2, в).

При молекулярно-генетическом исследовании был выявлен MSS-подтип опухоли.

На основании полученных данных, в соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями [3, 4], в качестве лекарственной терапии 2-й линии пациентке была рекомендована иммунотаргетная терапия в следующем режиме: пембролизумаб 200 мг в/в капельно в 1-й день + леватиноб 20 мг перорально ежедневно; курс — каждые 3 нед.

С 27.06.2022 по настоящее время (ноябрь 2023 г.) пациентке проводится противоопухолевая терапия 2-й линии в вышеуказанном режиме.

Пациентка находится под тщательным мониторингом. Из НЯ на фоне проводимой терапии отмечалось усугубление артериальной гипертензии (максимальное артериальное давление — до 200/100 мм рт. ст.). Терапия

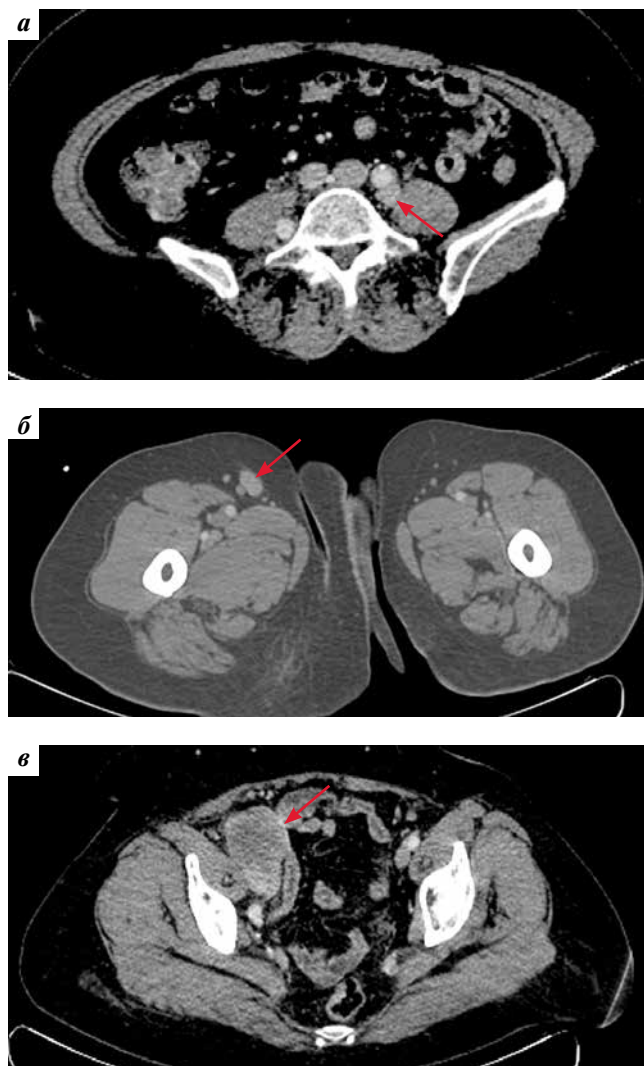


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием от 12.10.2021 (до начала химиотерапии 1-й линии в режиме паклитаксел + карбоплатин). Опухолевое поражение забрюшинных лимфатических узлов (ЛУ) по ходу левой общей подвздошной артерии (а), ЛУ в правой паховой области (б) и ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов (в) (указаны стрелками)

Fig. 1. Contrast-enhanced computed tomography scan of the abdominal cavity and pelvis from 12.10.2021 (before the initiation of first-line chemotherapy with paclitaxel + carboplatin). Cancer affected retroperitoneal lymph nodes (LNs) along the left common iliac artery (a), LNs in the right inguinal region (b) and LNs in the area of the right external iliac vessels (v) (arrows)

ленватинибом не прерывалась, проведена коррекция гипотензивной терапии с положительным эффектом, в настоящее время пациентка получает лерканидипин по 20 мг (1 табл.) 1 раз в сутки перорально ежедневно. Кроме того, отмечались диарея I степени, тошнота I степени, снижение аппетита I степени, которые не потребовали редукции дозы леватиноба. В остальном — без клинически значимых осложнений.

На протяжении всего этого времени пациентке проводятся регулярные комплексные контрольные обследования

(включая КТ ОБП и ОМТ с в/в контрастированием). Так, при очередном контрольном обследовании в августе 2022 г. (через 2 мес лекарственной терапии 2-й линии

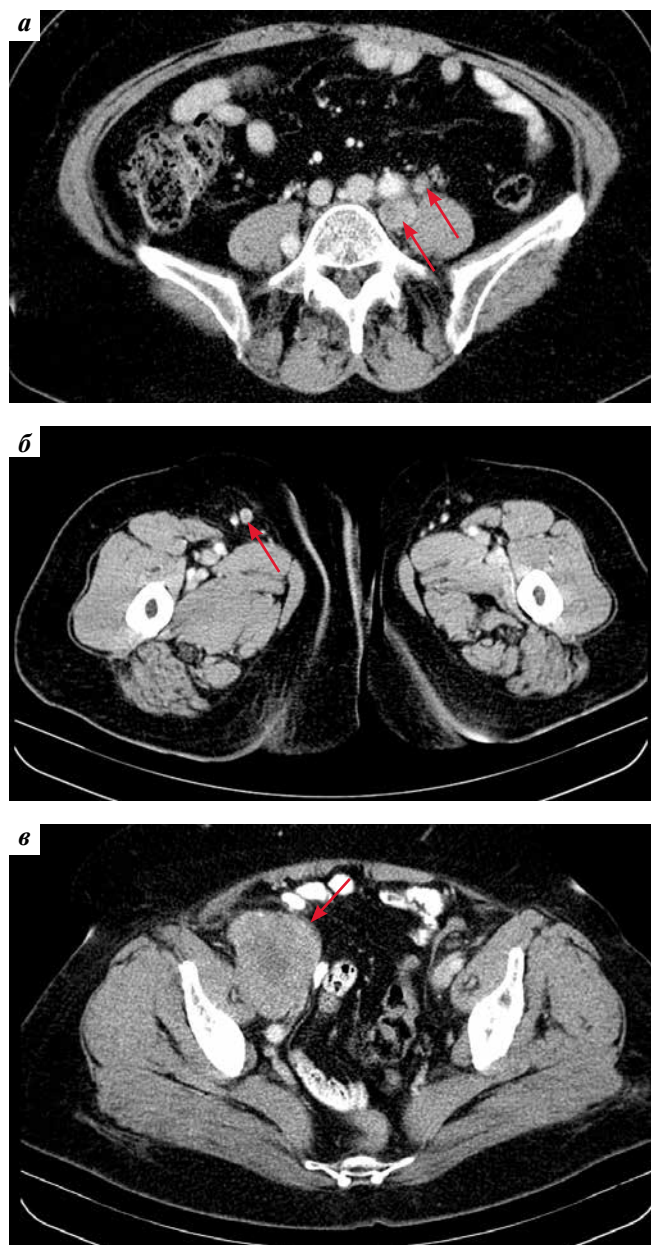


Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием от 08.06.2022 (перед началом проведения лекарственной терапии 2-й линии комбинацией пембролизумаба и леватиниба). Увеличение размеров опухолево-пораженных лимфатических узлов (ЛУ) по ходу левой общей подвздошной артерии и появление новых рядом расположенных пораженных ЛУ (а), уменьшение размеров ЛУ в правой паховой области (б) и увеличение ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов (в) (указаны стрелками)

Fig. 2. Contrast-enhanced computed tomography scan of the abdominal cavity and pelvis from 08.06.2022 (before the initiation of second-line therapy with pembrolizumab and lenvatinib). Larger size of tumor-affected lymph nodes (LNs) along the left common iliac artery, emergence of new adjacent affected LNs (a); reduced size of LNs located in the right inguinal region (b), larger size of LNs in the area of the right external iliac vessels (в) (arrows)

комбинацией пембролизумаба и леватиниба), по данным КТ ОБП и ОМТ с в/в контрастированием от 08.08.2022, отмечены уменьшение размеров опухолево-пораженных ЛУ по ходу левой общей подвздошной артерии с 1,4 до 1,2 см по к. о. (рис. 3, а), уменьшение размеров ЛУ в правой паховой области с 0,7 до 0,5 см по к. о. (рис. 3, б), уменьшение ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов с 5,0 до 4,2 см по к. о. (рис. 3, в). Структура наиболее крупного конгломерата опухолево-пораженных правых подвздошных ЛУ стала более кистозной (см. рис. 3, в).

При очередном контрольном обследовании в ноябре 2022 г. (через 5 мес лекарственной терапии 2-й линии комбинацией пембролизумаба и леватиниба), по данным КТ ОБП и ОМТ с в/в контрастированием от 16.11.2022, отмечены уменьшение размеров опухолево-пораженных ЛУ по ходу левой общей подвздошной артерии с 1,2 до 0,7 см по к. о. (рис. 4, а), исчезновение пораженных ЛУ в правой паховой области (рис. 4, б) и уменьшение ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов с 4,2 до 3,8 см по к. о. (рис. 4, в). Структура наиболее крупного конгломерата опухолево-пораженных правых подвздошных ЛУ осталась прежней (см. рис. 4, в).

При очередном контрольном обследовании в мае 2023 г. (через 11 мес лекарственной терапии 2-й линии комбинацией пембролизумаба и леватиниба), по данным КТ ОБП и ОМТ с в/в контрастированием от 06.05.2023, отмечены уменьшение размеров опухолево-пораженных ЛУ по ходу левой общей подвздошной артерии с 0,7 до 0,5 см по к. о. и исчезновение более мелких рядом расположенных ЛУ (рис. 5, а), отсутствие пораженных ЛУ в правой паховой области (рис. 5, б) и уменьшение ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов с 3,8 до 3,2 см по к. о. (рис. 5, в). Структура наиболее крупного конгломерата опухолево-пораженных правых подвздошных ЛУ преимущественно кистозная, поверхность конгломерата — кальцинированная (см. рис. 5, в).

Таким образом, несмотря на довольно раннее прогрессирование заболевания (через 16 мес после хирургического лечения) и прогрессирование на фоне платиносодержащей ХТ 1-й линии в режиме паклитаксел + карбоплатин, при проведении 2-й линии лекарственной терапии комбинацией пембролизумаба и леватиниба у нашей больной MSS/pMMR-распространенным РЭ удалось достичь объективного ответа в виде частичного регресса (— 36 %) и высоких показателей выживаемости: ВБП не достигнута и на момент написания статьи составляет 17+ мес, а общая выживаемость (ОВ) — 41+ мес. На протяжении всего этого времени сохраняется удовлетворительная оценка качества жизни нашей пациентки.

Впервые эффективность и безопасность комбинации пембролизумаба и леватиниба были продемонстрированы в многоцентровом нерандомизированном несравнительном открытом исследовании Ib/II фазы 111/KEYNOTE-146 [6]. В исследование было включено

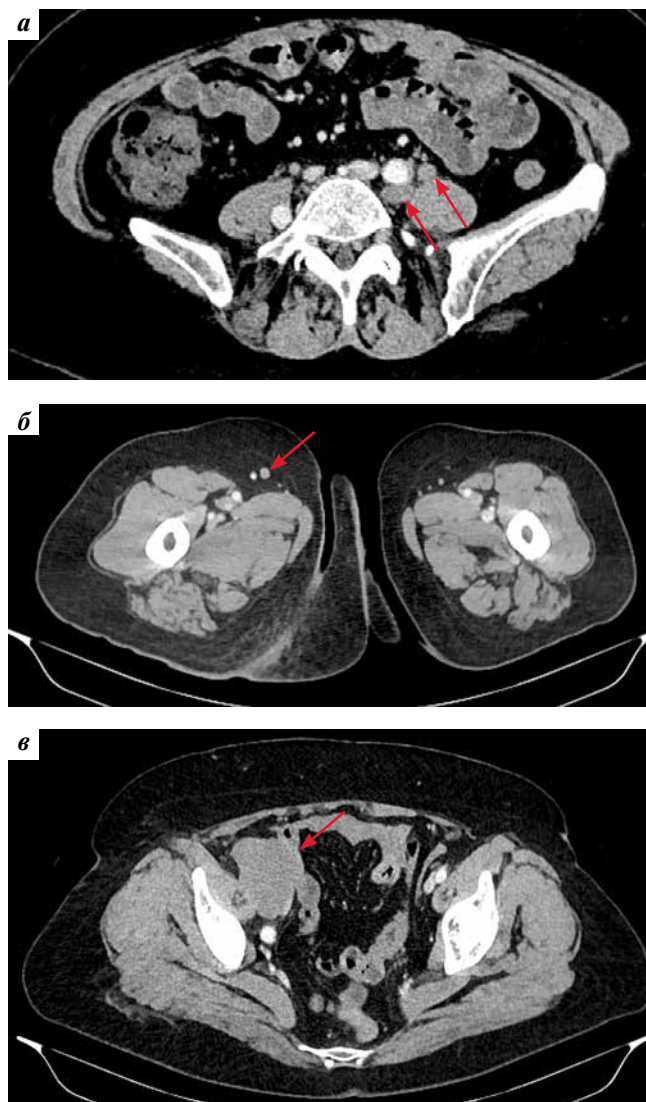


Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием от 08.08.2022 (через 2 мес лекарственной терапии 2-й линии комбинацией пембролизумаба и левнатиниба). Уменьшение размеров опухолево-пораженных лимфатических узлов (ЛУ) по ходу левой общей подвздошной артерии (а), уменьшение размеров ЛУ в правой паховой области (б), уменьшение ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов (в) (указаны стрелками)

Fig. 3. Contrast-enhanced computed tomography scan of the abdominal cavity and pelvis from 08.08.2022 (2 months after second-line therapy with pembrolizumab and lenvatinib). Reduced size of tumor-affected lymph nodes (LNs) along the left common iliac artery (a), reduced size of the LNs located in the right inguinal region (b), reduced size of the LNs in the area of the right external iliac vessels (c) (arrows)

108 больных распространенным РЭ вне зависимости от MSI-статуса, PD-L1-статуса и гистологического подтипа опухоли, с прогрессированием заболевания после предшествующей системной противоопухолевой терапии (около половины больных получили 2 и более линии лекарственного лечения). Все участницы в рамках исследования получали иммунотаргетную терапию в следующем режиме: пембролизумаб 200 мг в/в капельно

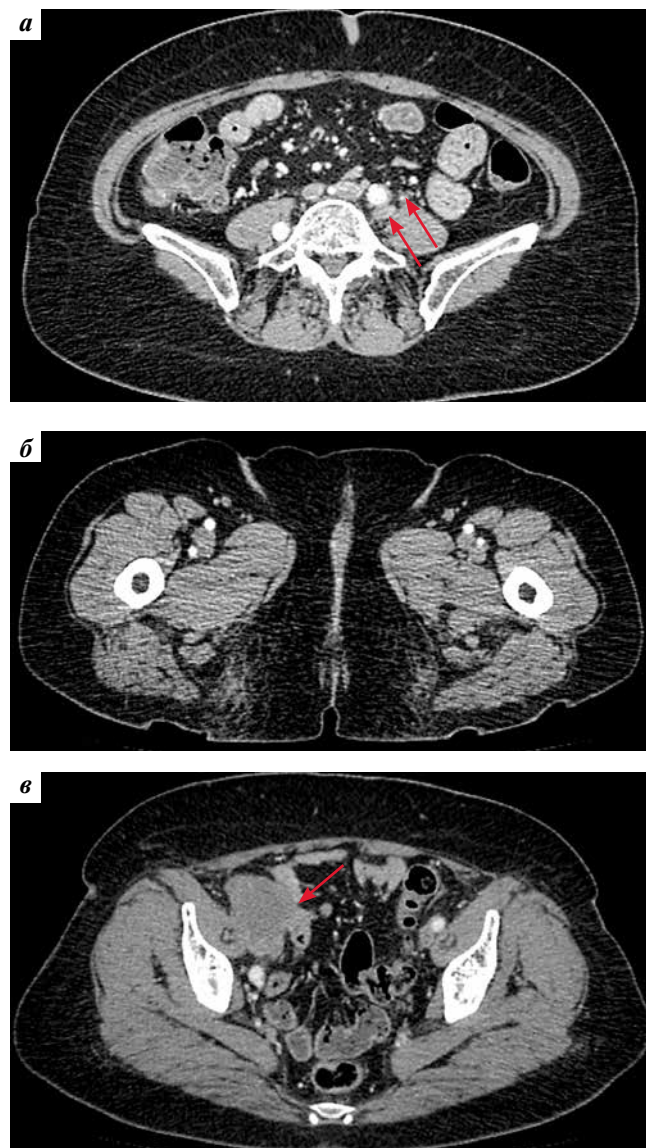


Рис. 4. Компьютерная томография органов брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием от 16.11.2022 (через 5 мес лекарственной терапии 2-й линии комбинацией пембролизумаба и левнатиниба). Уменьшение размеров опухолево-пораженных лимфатических узлов (ЛУ) по ходу левой общей подвздошной артерии (а), исчезновение пораженных ЛУ в правой паховой области (б) и уменьшение ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов (в) (указаны стрелками)

Fig. 4. Contrast-enhanced computed tomography scan of the abdominal cavity and pelvis from 16.11.2022 (5 months after second-line therapy with pembrolizumab and lenvatinib). Reduced size of tumor-affected lymph nodes (LNs) along the left common iliac artery (a), disappearance of the affected LNs in the right inguinal region (b), and reduced size of LNs located in the area of the right external iliac vessels (c) (arrows)

но в 1-й день + левнатиниб 20 мг/сут перорально ежедневно; цикл — каждые 3 нед. Первичной конечной точкой эффективности была частота объективного ответа через 24 нед наблюдения, вторичными конечными точками — длительность ответа, ВБП и ОВ. Оценку ответа опухоли на лечение проводили в соответствии

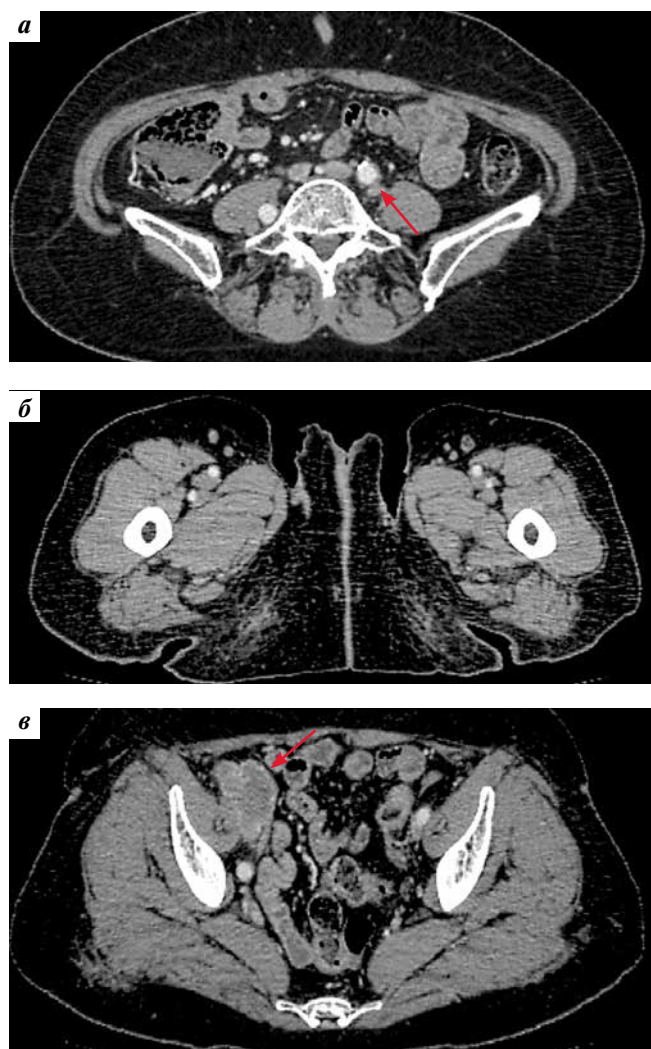


Рис. 5. Компьютерная томография органов брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием от 06.05.2023 (через 11 мес лекарственной терапии 2-й линии комбинацией пембролизумаба и левватиниба). Уменьшение размеров опухолево-пораженных лимфатических узлов (ЛУ) по ходу левой общей подвздошной артерии и исчезновение более мелких рядом расположенных ЛУ (а), отсутствие пораженных ЛУ в правой паховой области (б) и уменьшение ЛУ в области правых наружных подвздошных сосудов (в) (указаны стрелками)

Fig. 5. Contrast-enhanced computed tomography scan of the abdominal cavity and pelvis from 06.05.2023 (11 months after second-line therapy with pembrolizumab and lenvatinib). Reduced size of tumor-affected lymph nodes (LNs) along the left common iliac artery, disappearance of smaller adjacent LNs (a), no affected LNs in the right inguinal region (b), and reduced size of LNs located in the area of the right external iliac vessels (v) (arrows)

с критериями иммуноассоциированного RECIST (immune-related RECIST, irRECIST). Частота объективного ответа через 24 нед среди всех 108 пациенток составила 38,0 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 28,8–47,8); в подгруппе MSI-h/dMMR ($n = 11$) – 63,6 % (95 % ДИ 30,8–89,1); в подгруппе MSS/pMMR ($n = 94$) – 36,2 % (95 % ДИ 26,5–46,7). Медианы длительности ответа, ВБП и ОВ всех включенных в исследование больных – 21,2; 7,4 (95 % ДИ 5,3–8,7) и 16,7 мес

соответственно. Наиболее распространенные НЯ: артериальная гипертензия, диарея, снижение аппетита, слабость и гипотиреоз. Все побочные эффекты были управляемыми.

Результаты этого исследования стали регистрационными и послужили основанием для ускоренного одобрения комбинации пембролизумаба и левватиниба для лечения больных MSS/pMMR-распространенным РЭ с прогрессированием заболевания после предшествующей системной противоопухолевой терапии, при отсутствии показаний для хирургического лечения или лучевой терапии [7, 8].

Эффективность комбинации пембролизумаба и левватиниба была подтверждена в мультицентровом рандомизированном исследовании III фазы 309/KEYNOTE-775 [9], в которое было включено 827 больных диссеминированным РЭ, ранее получивших 1 и более линий системной терапии на основе препаратов платины, стратифицированных по статусу MMR (697 женщин – с MSS/pMMR и 130 – с MSI-h/dMMR) и рандомизированных в 2 группы в соотношении 1:1: в группу комбинации левватиниба 20 мг/сут перорально ежедневно непрерывно длительно и пембролизумаба 200 мг в/в капельно в 1-й день (максимально 35 циклов), цикл – каждые 3 нед ($n = 411$) либо в группу ХТ по выбору лечащего врача (доксорубицин 60 мг/м² в/в капельно в 1-й день, цикл – каждые 3 нед (максимальная кумулятивная доза – 500 мг/м²) или паклитаксел 80 мг/м² в/в капельно еженедельно, 3 нед лечения, 1 неделя – перерыв) ($n = 416$). Первичными конечными точками эффективности были ВБП и ОВ. Медиана ВБП оказалась значительно выше при применении комбинации пембролизумаба и левватиниба, нежели при использовании стандартной ХТ (популяция MSS/pMMR: 6,6 мес против 3,8 мес; отношение рисков (ОР) 0,60; 95 % ДИ 0,50–0,72; $p < 0,001$; все участницы: 7,2 мес против 3,8 мес; ОР 0,56; 95 % ДИ 0,47–0,66; $p < 0,001$). Медиана ОВ также была достоверно выше при применении комбинации пембролизумаба и левватиниба, нежели при использовании ХТ (популяция MSS/pMMR: 17,4 мес против 12,0 мес; ОР 0,68; 95 % ДИ 0,56–0,84; $p < 0,001$; общая популяция: 18,3 мес против 11,4 мес; ОР 0,62; 95 % ДИ 0,51–0,75; $p < 0,001$). Таким образом, на фоне применения комбинации пембролизумаба и левватиниба зафиксировано снижение относительного риска прогрессирования на 44 % и снижение относительного риска смерти пациенток на 38 % по сравнению со стандартной ХТ. Применение комбинации пембролизумаба и левватиниба сопровождалось повышением риска развития НЯ. НЯ III–IV степени наблюдались у 88,9 % больных, получавших комбинацию пембролизумаба и левватиниба, и у 72,7 % пациенток, получавших ХТ; у 33 и 8,0 % пациенток соответственно терапия была досрочно прервана вследствие непереносимой токсичности. Среди

НЯ III–IV степени в группе комбинации наиболее часто отмечались артериальная гипертензия (37,9 % против 2,3 % в контрольной группе), снижение массы тела (10,3 % против 0,3 %), снижение аппетита (7,9 % против 0,5 %), а также диарея (7,6 % против 2,1 % в группах комбинации и ХТ соответственно). Это указывает на необходимость тщательного мониторинга состояния больных на фоне проводимой терапии комбинацией пембролизумаба и ленватиниба.

Результаты исследования KEYNOTE-775 дали возможность считать комбинацию пембролизумаба и ленватиниба стандартом терапии для больных MSS/pMMR-распространенным РЭ, получивших 1 и более линий системной противоопухолевой терапии [3, 4].

На конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) в 2021 г. N. Colombo и соавт. были представлены результаты подгруппового анализа в рамках исследования 309/KEYNOTE-775 [10]. Авторами проанализированы отдаленные результаты лечения пациенток в зависимости от ряда факторов, в том числе гистологического типа опухоли, статуса MMR в опухоли, предшествующей терапии. Выявлено, что применение комбинации пембролизумаба и ленватиниба значительно улучшило отдаленные результаты лечения (ВБП и ОВ) во всех подгруппах больных независимо от гистологического подтипа опухоли, предшествующей (нео-/адьювантной) терапии, интервала без прогрессирования, а также статуса MMR в опухоли. Так, например, в когорте pMMR медианы ВБП в группах комбинации пембролизумаба и ленватиниба и ХТ по выбору лечащего врача при эндометриоидном гистотипе РЭ составили 7,6 и 5,0 мес (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,46–0,76), при светлоклеточном – 3,9 и 2,0 мес (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,25–0,97), а при серозном – 5,7 и 3,6 мес (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,39–0,75) соответственно. Медианы ОВ, в свою очередь, в сравниваемых группах достигли 20,0 и 15,2 мес (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,57–1,05) при эндометриоидном гистологическом типе РЭ; 19,9 и 8,7 мес (ОР 0,34; 95 % ДИ 0,15–0,78) – при светлоклеточном; 12,0 и 10,0 мес (ОР 0,68; 95 %

ДИ 0,49–0,96) – при серозном. При этом наибольшая эффективность комбинации пембролизумаба и ленватиниба отмечалась у больных, которые до включения в исследование получили только 1 линию системной терапии на основе препаратов платины (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,44–0,67) по сравнению с пациентками, получившими большее количество линий предшествующей системной противоопухолевой терапии (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,52–1,09).

Таким образом, после проведения подгруппового анализа в рамках исследования 309/KEYNOTE-775 было отмечено, что комбинация пембролизумаба и ленватиниба обладает высокой эффективностью при MSS/pMMR-распространенном РЭ, особенно в подгруппах пациенток с трудно поддающимися лечению гистологическими подтипами опухолей: светлоклеточной и серозной аденокарциномами [11, 12]. Раннее начало терапии комбинацией позволяет рассчитывать на ее наибольшую эффективность. При этом пациентки с прогрессированием заболевания после ранее проведенной адьювантной ХТ могут быть кандидатами для назначения комбинации пембролизумаба и ленватиниба и в качестве 1-й линии системной терапии распространенного РЭ [13].

В заключение необходимо подчеркнуть, что для планирования системной лекарственной терапии всем больным распространенным РЭ должно проводиться молекулярно-генетическое тестирование на MSI. В случае MSS/pMMR-опухоли при прогрессировании заболевания после предшествующей системной противоопухолевой терапии следует назначать комбинацию ингибитора контрольных точек иммунного ответа пембролизумаба и мультитаргетного ингибитора тирозинкиназ ленватиниба.

Представленное клиническое наблюдение ярко демонстрирует, что современная терапия распространенного РЭ, основанная на молекулярном профиле опухоли, позволяет значимо улучшить результаты лечения и обеспечить длительную выживаемость данной категории пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Miller D.S., Filiaci V.L., Mannel R.S. et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: Final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/ GOG0209). *J Clin Oncol* 2020;38(33):3841–50. DOI: 10.1200/JCO.20.01076
- Miller D., Filiaci V., Fleming G. et al. Late-breaking abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):771. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.034
- 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 recommendations RUSSCO #3s2, 2022 (volume 12)*. Pp. 260–275. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-260-275
- National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Uterine Neoplasms. Version 1.2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
- Lorenzi M., Amonkar M., Zhang J. et al. Epidemiology of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in solid tumors: A structured literature review. *J Oncol* 2020;1–17. DOI: 10.1155/2020/1807929
- 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
- 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
- U.S. Food and Drug Administration. Simultaneous review decisions for pembrolizumab plus lenvatinib in Australia, Canada and US. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/simultaneous-review-decisions-pembrolizumab-plus-lenvatinib-australia-canada-and-us>.
- Makker V., Colombo N., Herráez A.C. et al. A multicenter, open-label, randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab *versus* treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021;162(Suppl 1):S4. DOI: 10.1016/S0090-8258(21)00657-0
- Colombo N., Lorusso D., Casado A. et al. Outcomes by histology and prior therapy with lenvatinib plus pembrolizumab *vs* treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer (Study 309/KEYNOTE-775). *European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2021; September 16–21, 2021. Abstract 726MO*.
- Hasegawa K., Nagao S., Yasuda M. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Clear Cell Carcinoma of the Uterine Corpus and Cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(3 Suppl):S90–S95. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000297
- Sagae S., Susumu N., Viswanathan A.N. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Uterine Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(3 Suppl):S83–S89. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000264
- Даренская А.Д., Румянцев А.А., Гуторов С.Л., Тюляндина А.С. Эволюция системной лекарственной терапии диссеминированного рака эндометрия. Обзор литературы. *Злокачественные опухоли* 2023;13(2):6. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-6
Darenskaya A.D., Rumyantsev A.A., Gutorov S.L., Tyulyandina A.S. Evolution of systemic pharmacotherapy for disseminated endometrial cancer. *Literature review. Zlokachestvennye opukholy = Malignant Tumors* 2023;13(2):6. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-6

Вклад авторов

А.Д. Даренская: разработка концепции статьи, подбор клинического случая, сбор клинического материала и его анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание, оформление и редактирование статьи;
Б.М. Медведева: анализ результатов рентгенологических исследований, создание иллюстраций;
А.А. Румянцев: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

A.D. Darenskaya: development of the concept of the article, selection of a clinical case, collection of clinical material and its analysis, review of publications on the topic of the article, writing, design and editing of the article;
B.M. Medvedeva: analysis of the results of X-ray studies, creation of illustrations;
A.A. Rumyantsev: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Д. Даренская / A.D. Darenskaya: <https://doi.org/0000-0002-6505-2202>
Б.М. Медведева / B.M. Medvedeva: <https://doi.org/0000-0003-1779-003X>
А.А. Румянцев / A.A. Rumyantsev: <https://doi.org/0000-0003-4443-9974>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа проведена 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: 07.11.2023. Принята к публикации: 09.12.2023.

Article submitted: 07.11.2023. Accepted for publication: 09.12.2023.

